

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. Pierre GAUTIER

Directeur de thèse: Dr R. MARTIN-DU PAN, Privat-docent

Gastroentérites infantiles colibacillaires

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Richard GOLDEN

de New York

Thèse N° 2413

Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1956

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

Directeur de thèse: Dr R. MARTIN-DU PAN, Privat-docent

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. Pierre GAUTIER

Gastroentérites infantiles colibacillaires

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Richard GOLDEN

de New York

Thèse N° 2413



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur P. Gautier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 30 novembre 1956.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2413

Que Monsieur le Professeur Pierre Gautier veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Notre profonde gratitude va à Monsieur le docteur R. Martin-Du Pan, qui nous a proposé le sujet de cette thèse et par ces conseils précieux, nous a aidé dans l'élaboration de ce travail.

A MES PARENTS.

A MA CHERE FEMME.

INTRODUCTION

Le problème de la gastroentérite infantile, à la lumière de nos connaissances actuelles, constitue encore une énigme à beaucoup de facettes. Les facteurs étiologiques sont nombreux, quelques-uns prouvés, d'autres théoriques. On peut en gros classer les causes de cette maladie dans les groupes suivants; (14):

1. Agents microbiens connus:
 - a. Shigella
 - b. Salmonella
 - c. Proteus
 - d. Staphylocoque
 - e. Entérocoque
 - f. Anaérobies
 - g. Parasites flagellés
 - h. Amibes
 - i. Paracoli
 - j. Colibacilles pathogènes, etc.
2. Agents infectieux inconnus, incertains, comme l'infection par virus.
3. Déséquilibre alimentaire.

Les recherches de la dernière décade qui proviennent d'études qui commencèrent au début du siècle, ont démontré la fréquence de l'association d'un B. Coli spécifiquement pathogène avec une gastroentérite infantile, dans les cas rapportés auparavant dans la littérature comme gastro-entérites non spécifiques, diarrhée infantile non-spécifique, choléra infantile, etc...

KAUFFMANN, au sixième Congrès International de microbiologie tenu à Rome en septembre 1953, estime qu'on ne peut mettre en doute l'importance de certains types sérologiques d'E. Coli pour l'entérite infantile épidémique.

Dans ce travail, nous passerons brièvement en revue la littérature concernant la gastro-entérite infantile, et décrirons quelques cas provenant du Canton de Genève entre 1952-1955 qui n'ont jusqu'ici fait l'objet d'aucune communication.

Dans le but de faciliter et de rendre plus claire la compréhension des études et recherches que nous citerons, nous allons d'abord donner une brève introduction à la terminologie moderne du groupe pathogène de E. Coli et de son évolution.

Les études de TH. SMITH, en 1927 aux ETATS UNIS (92), (93), démontrèrent l'existence de la substance capsulaire.

Les présentes classification et nomenclature sont basées sur les types sérologiques qui proviennent des travaux de KAUFFMANN, KNIPSCHILDT et VAHLNE (50), (53), (102). Ce fut KAUFFMANN qui parvint à poser un schéma diagnostique antigénique pour le groupe des Coli qui fut par la suite étendu par KNIPSCHILDT, lequel décrivit et démontra le B. antigène et par VAHLNE. KAUFFMANN en 1947 (50), décrivit les antigènes OH et K et discuta la spécificité de certains types pathogènes de B. Coli.

Nous pouvons exposer le schéma général antigénique comme suit:

O-	antigène somatique		
A-	antigène capsulaire	} K	
L	- antigène de surface		
B			
H-	antigène flagellé		

Les antigènes A, L et B sont groupés sous la désignation collective K.

En 1950, KAUFFMANN et DUPONT (51), mirent en relation la nomenclature précédente de SMITH et TAYLOR etc., avec la classification maintenant universellement acceptée; c'est ainsi que le type α de SMITH, et le type D 433 de TAYLOR équivalent au type O III B4 et le type β équivalent au O 55: B5. Le problème de la division des antigènes H fut aussi étudié par ces auteurs.

Ils notèrent en outre l'odeur spermatique du type O III B4 en cultures pures, en confirmation de l'observation originale de BEAVAN (5).

Ainsi, à la lumière de la terminologie moderne, le tableau suivant offre un groupement des diverses nomenclatures qu'on rencontre dans la littérature.

Sérotypes d'E. Coli décrite en association avec
la gastroentérite infantile:

Classification de KAUFFMANN	Synonymes	Références
Groupe O III	Coli de la dyspepsie A IV	1
	Bacterium Coli Neapolitanum (BCN)	12
	Bacterium Coli type alpha	38
	Bacterium Coli D 433	98
	Bacterium Coli-Bray-Giles-Taylor (BGT)	79
	O III B4	50
	O III B4 H12	
	O III B4 H21	
	E. Coli Bray	8
	E. Coli Gomez	103
Groupe O 55	Coli de dyspepsie A 1	1
	Bacterium Coli type beta	39
	B. Coli Aberdeen type beta	99
	Bacterium Coli Aberdeen (BCA)	
	O 55 B5	50
	O 55 B5 H2	
	O 55 B5 H6	
	O 55 B5 H7	
Groupe O 26	E 893	100
	O 26 B6	74
	O 26 B6 H1 1	
Groupe O 44		74, 9
Groupe O 73	Canioni	41, 100
Groupe O 86	Type E 990	
	O 86 B7 H8, 9, 10, 11	33, 100
Groupe O 112	1411-50	
	O 112a, 112b, B13 H18	27
Groupe P 112	Shigella guanabara	25
	O 112a, 112c B11	
Groupe O 119	Aberdeen 537-52	33
	O 119 B14 H6	
Groupe O 124	Paracolon 411	32-45
Groupe O 125	Canioni, Vincent	33
	O 125 B 15 H 19	
Groupe O 126	E 611	
	O 126 B 16 H 2	33
Groupe O 127	O 127 B 8	23

Ce modeste travail ne se propose pas de rapporter dans le détail la myriade de recherches entreprises pour l'étude de ce problème. Cependant, pour permettre une plus parfaite compréhension de la discussion qui va suivre, nous ferons une brève esquisse des recherches déjà effectuées afin d'offrir une vue générale du problème, en nous efforçant d'établir une juste corrélation entre les diverses terminologies.

La possibilité du caractère pathogène de certains B. Coli spécifiques, n'est pas une innovation moderne et fut soupçonnée dans beaucoup des travaux des premiers chercheurs, dont ESCHERICH (30) et BAHR et THOMSEN (4) qui trouvèrent des types de fermentation similaires chez les enfants et les nouveaux-nés en cas de diarrhée en 1912 (Autriche).

TH. SMITH et ORCUTT (91), au USA en 1925, de l'Institut Rockefeller, dans des études sur la diarrhée ou le choléra des veaux (Kalberruhr, diarrhée des veaux, scours), conclurent que celle-ci est associée avec la multiplication de races particulières de B. Coli et que de telles races se développent et se conservent dans les troupeaux nombreux.

ADAM (1), en Allemagne en 1927, décrivit certains membres du groupe B. Coli comme agents étiologiques de certaines diarrhées infantiles pour lesquelles il proposa le nom de "Dyspepsiekoli". Cela fut confirmé en 1941 (24) par CZIGLANY, pendant une épidémie à Budapest.

BEERING-SORENSEN (9) et coll., en 1947, citèrent une série de 50 cas d'enfants souffrant de gastroentérite. Parmi eux, ils trouvèrent 8 cas dans lesquels le B. Coli 026 fut découvert, et 7 chez lesquels le B. Coli 044 fut trouvé dans les selles. D'un autre côté, un groupe de contrôle de 35 enfants bien portants, ne possédait que 2 enfants chez qui on trouva le 044, tandis que le 026 n'y fut jamais découvert.

BRAY et BEAVAN (13), en Angleterre, en 1948, citèrent 40 cas de gastro-entérite chez des enfants d'un âge moyen de 5 mois. Le bacterium Coli Neapolitanum (groupe O 111) fut isolé dans 87,5% des cas. La mortalité était de 28%. Parmi les examens de contrôle (80), les microorganismes se trouvaient chez 4% des sujets bien portants. Les auteurs mentionnèrent que l'odeur spermatique était présente dans 17 des cas. Cela fut tout d'abord noté par BEAVAN en 1944 chez des cas de gastroentérite grave à selles blanchâtres attribuée au B. Coli.

BRAY (12), décrivit en Angleterre, en 1945, 51 cas de diarrhée estivale (cholera infantum, gastroentérite non-spécifique) chez lesquels il y eut 20 cas mortels durant la période allant de mars

1943 à avril 1944. Dans 39 de ces cas, la maladie fut grave avec une mortalité de 44%. Dans 42 sur 44 cas de diarrhée estivale, Bray isola un microorganisme qu'il nomma Bactérium Coli Neapolitanum. Dans un groupe de contrôle de 100 sujets hospitalisés, le microorganisme fut découvert dans 4% des cas. Lors d'un contrôle ultérieur, portant sur 17 enfants normaux, en bonne santé, et 80 enfants âgés et adultes, le germe fut trouvé 1 fois dans le premier groupe et 3 fois dans le second.

En 1948, GILES et SANGSTER (38), étudièrent une épidémie de gastroentérite infantile qui éclata à Aberdeen, l'année précédente et dura 5 mois. Ils étudièrent une totalité de 159 cas, dont 45 furent attribués à une gastroentérite infectieuse primitive. Dans 1 cas, on isola un germe connu (S. Sonnei), et dans les 92 autres cas, le Bacterium Coli Neapolitanum (groupe O III) fut isolé en l'absence de tout autre germe pathogène connu. 56% des cas furent fatals. Parmi 169 sujets de contrôle examinés, le Bacterium Coli Neapolitanum fut isolé 7 fois et 6 de ces cultures positives furent obtenues à partir de sujets qui avaient été en contact avec les enfants malades. Parmi 271 adultes contrôlés, 5 porteurs furent découverts et tous avaient été en contact avec les enfants malades. Les auteurs insistent sur l'importance de nourrir les enfants au sein lorsque c'est possible.

GILES, SANGSTER et SMITH (39), en 1949, passèrent en revue les cas de gastroentérite de l'épidémie d'Aberdeen de 1947. Leur étude comprit 2.150 coprocultures dont 415 provenaient de cas de diarrhée infantile et 207 d'entre eux furent diagnostiqués comme gastroentérite infectieuse d'étiologie inconnue. Des cultures fécales de ces enfants révélèrent 94,7% positives pour le Bacterium Coli Neapolitanum (Groupe O III) contre 3,7% dans les cas de diarrhée attribuée à d'autres causes. Dans le groupe de 207 enfants, 105 moururent, soit une mortalité de 50,6%. Un tiers des cas étaient des enfants de moins de 2 mois, et 87% des cas étaient âgés de moins de 7 mois. Chez les enfants souffrant de ce qui semblait être des troubles diététiques et métaboliques, l'organisme fut isolé dans 1,5% des cas. Pour la diarrhée associée à une infection parentérale, la fréquence fut de 6%. En novembre 1947, ils rencontrèrent un organisme qu'ils appelèrent B. Coli type beta, dans 21 cas sur 48 de diarrhée infantile et dans 3 cas sur 54 d'enfants en bonne santé. Parmi les adultes contrôlés, on le trouva dans 1 cas sur 74 sujets.

Dans une étude ultérieure portant sur des enfants en bonne santé nourris au sein ou au biberon, ils firent les observations suivantes: dans les selles de 40 enfants nourris au sein, le B. Coli spécifique ne fut pas isolé, et chez 331 enfants sans diarrhée nourris

au biberon, il fut découvert 7 fois. Parmi les spécimens de 450 enfants plus âgés et d'adultes, il fut trouvé 6 fois. Les enfants nourris au biberon semblèrent donc plus exposés à l'infection que ceux qui étaient nourris au sein.

DE ASSIS (25), à Rio de Janeiro, en 1948, décrit la découverte d'un microorganisme qu'il appelle *Shigella Guanabara*, isolé chez 14 enfants et 1 adulte avec une dysenterie aiguë. Ce type fut trouvé seulement chez des enfants de Rio de Janeiro. 4 morts survinrent chez des enfants âgés de 24 jours à 25 mois. Un total de 1400 échantillons de fèces d'enfants en bonne santé ou d'adultes furent examinés.

EWING et KAUFFMANN (31), en 1950, identifiaient le "guanabara" de De ASSIS comme étant le *E. Coli* 112a, 112c (B11).

BEENWIKES et HOLLAND (8) en Hollande, isolèrent en 1949, l'*E. Coli* Bray (O III B4), dans 84% de 44 cas de gastroentérite, à Dordrecht. Sur 36 cas à Enschede et Oldenzaal, 57% furent positifs; de même que 3 cas sur 21 à Hengelo. La plupart des germes furent isolés en culture pure. Les fèces de ces cas avaient une odeur séminale.

HOBBS et THOMAS (45), en Angleterre, en 1949, rapportèrent une épidémie de gastroentérite (en 1947), affectant 47 sujets dans une école de 300 élèves, 14-24 heures après un repas, caractérisée par des céphalées, du malaise, des vomissements, de la diarrhée, de la température et des évanouissements (3 cas). Ils isolèrent un microorganisme qu'ils dénommèrent *Paracolon* 411 (O 124) qu'ils considèrent comme la cause probable de l'épidémie. Ce microorganisme maintenant connu sous le nom de O 124, fut d'abord isolé par EWING (32) en 1944 et 1945 en Italie (6 cultures) et par la suite d'autres cultures furent récoltées en Angleterre, au Brésil et en USA. SAUNDER'S (cité par EWING), (32), rapporte que l'O 124 fut mis en évidence lors d'épidémie et de cas sporadiques de diarrhée aiguë au Japon entre 1948 et 1951.

MAGNUSSON, LAURELL, FRISSEL et WERNER (61) (Stockholm), rapportèrent 2 épidémies de dyspepsie dans un hôpital d'enfants. Le *Bacterium Coli Neapolitanum* fut isolé des selles de 44 enfants.

PAYNE et COOK (76), (Angleterre, 1950), observèrent 60 diarrhées infantiles en dehors de toute épidémie et parvinrent à isoler le *Bacterium Coli* D 433 (groupe O III) de 17 sujets. Il de ceux-ci étaient asymptomatiques, l'un avait de légers symptômes et 5 de la diarrhée et des vomissements. Six enfants présentèrent de la diarrhée et des vomissements en l'absence de microorganisme une autre fois, 10 enfants sur 15, dans un home, présentèrent dans leurs selles le *Bacterium Coli* D 433, sans que survint une épidémie de diarrhée.

Les observations de ces auteurs contrastent avec la plus grande partie de la littérature qui note la nature pathogène de cette race ainsi que sa haute contagiosité. PAYNE suggère la possibilité d'un facteur déclenchant la maladie ou de quelque propriété indéterminée du microorganisme responsable du début de la maladie.

STEVENSON (95) (Glasgow 1949), en examinant 72 cas de diarrhée chez des adultes, associée à d'autres maladies affaiblissantes, parmi des malades hospitalisés, découvrit 14 fois le B. Coli D 433 (O III). Aucun de ces cas ne fut directement en contact avec de jeunes enfants. Dans une deuxième épidémie de 60 cas, on n'isola le microorganisme dans aucun cas.

KIRBY, HALL et COAKLEY (49) (Angleterre, 1950), décrivent une épidémie de diarrhée et de vomissements chez des nouveaux-nés dans une maternité, comprenant 30 cas. Les cultures d'évacuations rectales (swabs) de tous les enfants furent positives pour le D 433, avec une mortalité de 43%. Parmi un groupe de contrôle de 224 nouveaux-nés en bonne santé n'ayant pas été en contact avec des malades, la fréquence du microorganisme resta au-dessous de 2%. Un second groupe de contrôle de 350 bébés n'ayant pas subi de contact, âgés de moins de 1 an, ne présenta aucun bacille.

HÖLZEL, MARTYN et APTER (46) (Angleterre, 1949), par l'observation de 7 cas de diarrhée et de vomissements infantiles, trouvèrent le Bacterium Coli Neapolitanum chez 50 enfants (63%). Il fut trouvé plus souvent dans les cas graves (76%), que dans les cas modérés ou bénins (50%). C'est statistiquement significatif, étant juste le double de l'erreur standard. 13 sur 31 cas eurent une évolution fatale (42%). Parmi d'autres cas graves dans lesquels le microorganisme n'était pas présent, 10% eurent une évolution fatale.

SMITH (Aberdeen, 1949) (90) en passant en revue l'ensemble des cas de gastroentérite survenus en 1948, rapporte 75 cas (sur un total de 207 admissions en tout) avec 8 cas d'étiologie incertaine. La mortalité fut de 32%, soit 24 morts sur 75 cas.

Le Bacterium Coli type alpha (groupe O III) fut isolé dans 25 cas dont 6 eurent une évolution fatale. Le type beta fut découvert dans 35 cas dont 11 furent mortels. Parmi les cas douteux (8), 2 cultures de Bacterium Coli beta furent obtenues. Ainsi, parmi 75 cas de gastroentérite cliniquement positifs, 60 (81%) montrèrent les variétés alpha ou beta de Bacterium Coli. Au cours d'un examen de contrôle englobant 390 cas dans des salles et des institutions qui n'étaient pas destinées à des gastroentérites, et consistant en enfants et adultes

souffrant de troubles intestinaux, on obtint les résultats suivants:

Dans 139 cas d'enfants de moins d'un an, le type alpha de *Bacterium Coli* fut trouvé 3 fois et le type beta 12 fois. Dans 141 cas d'enfants âgés de plus d'un an et d'adultes, on ne rencontra aucun type alpha de *Bacterium Coli*, mais on isola 3 fois le type beta de *Bacterium Coli*.

TAYLOR, POWELL et WRIGUT (98) rapportèrent une série de 8 épidémies de diarrhée à Londres où ils trouvèrent parmi les cultures de selles de 106 bébés, 63 cas + pour un type de *E. Coli* qu'ils déterminèrent être le D 433 (groupe O III). Dans une série de 208 sujets, des bébés en bonne santé ou des bébés malades admis pour d'autres maladies, le microorganisme ne fut pas isolé.

SMITH, GALLOWAY et SPIERS (89) d'Aberdeen, lors d'une épidémie de 295 cas de gastroentérite infantile, trouvèrent le *Bacterium Coli* O 55 (groupe O 55) dans 76 cas (comprenant 12 porteurs asymptomatiques), examinés à l'admission. Parmi 50 cas qui étaient négatifs à l'admission et qui devinrent + par la suite, le BC O III fut isolé des selles de 4 enfants à l'admission. Il est intéressant de noter la basse mortalité des années 1949 et 1950, celle-ci étant respectivement de 1,7 à 2,7%, contrairement aux chiffres de 50% et 32% pour les années 1947 et 1948. Cette détermination correspond à une diminution dans la fréquence de *B. Coli* O III comme agent étiologique de ces cas de diarrhée infantile. En 1947, 94% des cas étaient porteurs de O III B 4, en 1948, la proportion était de 42%, tandis qu'en 1949, elle était seulement de 4,4% des cas et pendant la première moitié de 1950, le germe ne fut jamais trouvé. Cela tiendrait à indiquer la nature plus bénigne des épidémies dans lesquelles O 55 est le principal agent étiologique.

ROGER, KOEGLER, GERRARD (79), en 1949, trouvèrent le *Bacterium Coli* Bray-Giles-Taylor (groupe O III) chez 86 enfants à l'Hôpital d'enfants de Birmingham, pendant une épidémie, dont 82 furent infectés pendant la durée de leur séjour à l'hôpital. Ils notèrent l'intime association de *Bacterium Coli* Bray-Giles-Taylor avec l'épidémie de gastroentérite infantile.

NETER et SCHUMWAY (72), trouvèrent, en 1950, le *Bacterium Coli* D 433 (groupe O III), dans les fèces de 5 enfants (plus 3 autres plus tard) souffrant d'une dyspepsie non-épidémique. Les 5 cas étaient âgés de 5 semaines à 3 mois. Chez 2 sujets sur 4, le germe fut obtenu dans le rhino-pharynx, et dans la gorge pour l'un des 4. D 433 ne fut pas trouvé chez 33 autres patients souffrant de maladie diarrhéique, ni chez 23 prématurés porteurs d'*E. Coli* pendant la première semaine de leur vie. On ne put pas non plus l'isoler chez 28 patients

souffrant de diverses infections colibacillaires autres que celle du tractus intestinal. En outre, 3 cas de O 55 furent isolés par la suite.

GRONROOD (42), en Finlande, en 1950, en examinant 1740 échantillons de selles provenant de 461 enfants comprenant 231 cas de gastroentérite, trouvèrent 45 cultures + de O III B4. Ils ne rencontrèrent pas de O 55 B5. Sur 230 examens de contrôle, l'O III B4 fut isolé 5 fois. Une étude ultérieure de 532 mucosités pharyngées examinées donna 7 cultures + d'E. Coli O III B4.

DUPONT (27) au Danemark, en 1951, compara la fréquence de l'E. Coli O 55 B5 et de l'O III B4 chez des enfants diarrhéiques et, chez d'autres pris comme contrôle. Dans 3618 échantillons de selles provenant de sujets non-diarrhéiques, il obtint les résultats suivants:

- a. Prélèvements anaux de 538 nouveaux-nés - tous négatifs.
- b. 940 échantillons de fèces d'enfants en bonne santé âgés de 1 an - tous négatifs.
- c. 1412 prélèvements anaux de selles provenant d'enfants de tous les âges souffrant de maladie non diarrhéique. Tous négatifs à une exception près.
- d. 278 échantillons de selles provenant d'enfants de moins de 1 an avec maladie diarrhéique. Types spécifiques d'E. Coli fréquemment trouvés.

ORSKOV (74) en 1951, examina 62 souches de O 26 d'origine anglaise, danoise et finlandaise. Dans pratiquement tous les cas, le O 26 fut trouvé au stade aigu de la maladie, et constituait 80-100% de tous les Colibacilles qui se développèrent à partir des échantillons de fèces. Dans une étude ultérieure, aucun Bacterium Coli O 26 ne fut isolé de 401 échantillons de Coli provenant de 112 enfants. On découvrit que les races de Coli trouvés à l'autopsie de veaux nouveaux-nés qui étaient morts d'"écume blanche" appartenaient au groupe O 26 et étaient sérologiquement et biochimiquement identiques aux souches provenant des enfants. Ceci rappelle l'oeuvre de BAR et THOMSEN (4) qui, en 1912, trouvèrent les mêmes types de fermentation chez des enfants et des veaux nouveaux-nés en cas de diarrhée.

BUTTIAUX, CHRIANTSEN, BRETON et LEFEBVRE (15), à Lille, en 1951, cherchèrent la fréquence du O III B4 et du O 55 B5 au cours de la gastroentérite épidémique. Sur 35 résultats, ils trouvèrent le O III B4 dans 27 cas et le O 55 B5 dans 7 cas. Approximativement 74% d'entre eux se produisirent chez des enfants âgés de moins de 3 mois,

le O 55 B5 se rencontrant plus souvent dans les groupes plus âgés.

CATHIE, MAC FARLANE et BROWN (19), en Angleterre, en 1951, en examinant 264 cas de gastroentérite infantile sporadique, à la recherche du B. Coli O III, trouvèrent que 89 (33%) étaient positifs à l'admission (66% négatifs à l'admission). 81 cas étaient positifs lorsqu'ils quittèrent (30,7%), 14 (5,3%) furent positifs pendant toute la durée du séjour à l'hôpital, et 106 furent négatifs pendant toute la durée du séjour (40,2%). 42 autres cas étaient positifs à l'admission et négatifs au départ (12,5%).

33 cas étaient négatifs à l'admission et positifs au départ (12,5%), et 36 cas étaient négatifs à l'arrivée et varièrent pendant leur séjour (13,6%).

Une série de cas de contrôle permit d'isoler le B.Coli O III 12 fois sur 85 cas de gastroentérite, à l'admission. Un groupe de 65 enfants de contrôle âgés de moins de 2 ans présentèrent 17 fois le microorganisme, soit dans 20% des cas. Dans un groupe de contrôle âgé de moins de 2 ans, le microorganisme fut trouvé chez 11 enfants sur 87, soit chez 12,6% de ceux-ci.

Cette étude montre une très grande variété dans les résultats avec peu de différence entre les chiffres fournis par les cas cliniques et ceux des cas de contrôle. Ces résultats contrastent avec la plupart des autres études dans lesquelles les souches spécifiques de Coli sont rarement trouvées chez des sujets en bonne santé.

ROGERS (80), en Angleterre, en 1951, examina 301 cas à leur admission, pendant une période de 4 mois, et trouva 16 cas porteurs de Bacterium Coli D 433 (groupe O III) ou de Bacterium Coli type beta (groupe O 55) et 107 cas d'infection après leur admission. Du total, 28 cas (22,8%) étaient asymptomatiques, 36 (29,3%) souffraient d'une légère atteinte gastrointestinale, et 59 (47,9%) d'une grave affection gastrointestinale. On observa pendant cette période, 19 cas souffrant d'affection gastro-intestinale chez qui on ne put trouver aucun microorganisme. On ne décela ni Salmonella, ni Shigella ou gardia (groupe O 112).

FERGUSON, JENNINGS et GOTTSALL, en USA, en 1951, isolèrent l'E. Coli O III B4 104 fois pendant une épidémie de diarrhée infantile.

LAURELL, MAGNUSSON, FRISSEL et WERNER (Stockholm, 1951), (57), rapportent 62 cas d'enfants traités au Sach's Hospital pour gastroentérite épidémique en 1949 et 1950. Le B. Coli Neapolitanum fut isolé des selles de tous les cas. 41 des enfants tombèrent malades au

cours de deux épidémies dans l'hôpital en 1949. Les autres cas étaient dans d'autres institutions. Dans une série de contrôle, (346 enfants sans gastroentérite qui étaient hospitalisés en même temps), on trouva 12 porteurs de *B. Coli Neapolitanum* en bonne santé. Seulement 3 d'entre eux s'infectèrent à l'hôpital. Parmi les 151 membres du personnel hospitalier, on découvrit 3 porteurs, soit un médecin, 1 nurse et un cand. med. chez qui ce microorganisme fut isolé des voies respiratoires. La nurse souffrait d'une légère gastroentérite à ce moment. Les auteurs confirment une fois de plus l'observation que les jeunes enfants sont plus souvent atteints.

WILLIAMS (106), (Australie, 1951), examina les selles de 94 cas d'entérite infantile non-spécifique à Sydney, et trouva le O III D 433 dans 14 cas. Le contrôle d'un groupe de 209 enfants, bien portants, permit d'isoler le microorganisme dans 7 cas.

TAYLOR (99) (Angleterre, 1951), rapporte une épidémie de gastroentérite atteignant 29 bébés dans une maternité, en 1947. Le *Bacterium Coli* D 433 fut isolé chez 15 d'entre eux. Ceux-ci se répartirent par la suite de la façon suivante: 8 cas de diarrhée épidémique de nouveaux-nés, 4 autopsies de diarrhée épidémique de nouveaux-nés et 3 bébés en contact. Parmi 30 admissions qui suivirent, pour gastroentérite, le D 433 fut isolé chez 5 patients sur 24 gastroentérites, et chez aucun des 6 cas atteints d'autres maladies. Un groupe de contrôle de 188 bébés en bonne santé n'était porteur d'aucun microorganisme. Dans l'épidémie décrite, seul le O III fut découvert. Dans une autre épidémie, le développement de la gastroentérite coïncide avec l'entrée à la nurse-rie d'un porteur sain de *B. Coli* beta. Ce type fut découvert dans les selles des 5 enfants malades, chez 6 enfants sur 7 souffrant d'une augmentation de fréquence des selles et chez 2 sujets sur 5 avec des selles anormales mais pas plus fréquentes. On le trouva, par la suite, chez 1 ou 2 bébés dans la nurserie. La fin de l'épidémie coïncida avec la disparition de O 55 B5.

DUPONT (26) en 1951, décrivit une épidémie de diarrhée infantile à Hjörriing, au cours de laquelle *E. Coli* O 55 B5 H6 fut trouvé dans les selles de tous les enfants. Il affirme la connection épidémiologique et la conformité clinique entre les cas.

TAYLOR et CHARTER (100) (Angleterre, 1952) cherchèrent la fréquence du *Bacterium Coli* O III, O 55, O 26, O 86, Canioni (O 73) et E 611 (O 126) dans les selles des enfants.

Ils rapportèrent que l'introduction de O 55 dans une nurserie coïncida avec une épidémie de gastroentérite infantile qui

cessa avec la disparition du microorganisme. 21 bébés furent atteints. Sur 13 cas de diarrhée, le microorganisme 0 55 fut isolé dans 12 cas. Sur 5 cas avec des selles anormales, il fut isolé chez 2 sujets. Chez les 3 autres bébés en bonne santé, il fut trouvé chez un enfant.

Une seconde épidémie de gastroentérite et infection des voies respiratoires supérieures sembla associée avec le Bacterium Coli type Canioni (0 125), mais l'association n'était pas nette. D'un autre côté, ce type spécifique fut endémique pendant 5 mois dans une autre nurserie chez des bébés en bonne santé. L'introduction du Bacterium Coli 0 III dans la nurserie ne fut associée à aucun symptôme. 25 bébés furent atteints par cette épidémie. Sur 11 cas de diarrhée, le E. Coli 125 fut trouvé dans tous les cas. Chez 8 bébés ayant des selles anormales, il fut trouvé 7 fois. Sur les 6 bébés en bonne santé, le 0 125 fut isolé dans les selles de 4 cas. Un groupe de contrôle de 255 enfants en bonne santé fut examiné et l'on y fit les constatations suivantes: 1 porteur de B.C. type Canioni, 1 porteur de type E 611 (0 126), 2 du groupe 0 86, et pas de porteur du groupe 0 III, 0 55, ou 0 26. Salmon Typhi murium fut trouvé 1 fois.

MODICA, FERGUSON et DUCEY (70) (USA 1952) rapportèrent une épidémie de diarrhée infantile qui sévit pendant 6 mois dans un hôpital à Grand Rapids (Michigan), qui comprit 64 cas dont 45 (80%) furent positifs pour le E. Coli 0 III. Il y eut 6 morts (10%). Parmi 146 contrôles, le microbe fut découvert dans 4,7% des cas. Les auteurs attribuent la faible mortalité de cette épidémie à la thérapeutique par la chloromycétine.

KREPLER et ZISCHKA (54) (Vienne, 1952) trouvèrent le B. Coli III B4 présent dans 69,5% des 108 cas de gastroentérite infantile. La mortalité de cette épidémie fut de 8%. Parmi 93 enfants contrôlés qui avaient été en contact, le B-Coli 0 III B4 fut trouvé chez 31,2% des sujets. Dans une statistique, le B.Colli 0 III B4 fut trouvé dans 70% des cas d'entérite infantile, chez 15-30% des sujets ne souffrant pas d'entérite et chez 0-2% des enfants qui n'avaient pas été en contact avec des cas d'entérite.

STEVENSON (94) (Angleterre, 1952), mesura la fréquence de la présence du D 433 (0 III) dans les fèces d'adultes. Dans un groupe de 794 adultes sans contact avec des enfants infectés, voici les résultats: dans 671 cas de diarrhée, 4 (0,6%) porteurs du microorganisme, et 1 (0,8%) parmi 123 adultes sans diarrhée. Chez 44 mères de bébés infectés, le microorganisme était présent dans 10% (4) des cas. 19 autres adultes en contact avec des enfants infectés (docteur, nurse, etc...)

ne comprenaient aucun porteur. Stevenson en conclut que l'adulte normal ne semble pas s'infecter lorsqu'il entre en contact avec le B. Coli pathogène.

STOPPELMAN et PLAATS (96) en 1953, décrivant une épidémie d'hôpital comprenant 210 enfants avec de la diarrhée pendant une période de 11 mois. Ils isolèrent chez 27 de ces cas le B. Coli du type Bray-Giles (groupe O III). Il y eut 33 cas avec diarrhée chez qui on ne trouva pas le microorganisme et 6 cas de diarrhée chez qui les selles devinrent + plus tard, 18 cas sans diarrhée furent trouvés porteurs du B. Coli du type Bray-Giles dans les selles. Le témoignage fourni par ces auteurs indique que le Bacterium Coli Bray-Giles n'a pas de signification étiologique dans la diarrhée infantile et ils suggèrent que des circonstances spéciales favorisent la prédominance du Bacterium Coli Bray-Gilsen dans l'intestin.

OWAGA et OWAGA (75), au Japon, en 1953, observèrent 2 épidémies de diarrhée infantile dans un home d'enfants à Nagoya. Ils examinèrent les fèces pour chercher la fréquence du O III, O 55, O 26. Lors de la première épidémie, 10 enfants sur 20 dans le home furent atteints et le O 55 fut trouvé chez 7 d'entre eux. Lors de la seconde épidémie, 15 enfants sur 18 furent atteints, le O 55 trouvé dans 13 cas. Il y eut un cas mortel dans cette série. Sur 25 cas rapportés, le O 55 fut trouvé dans 20 cas. En plus, 4 adultes examinés lors de la deuxième épidémie, furent trouvés infectés, dont 2 présentaient des symptômes.

Une étude faite en Angleterre en 1953 (55), rapporte un total de 727 cas de diarrhée infantile non-spécifique et de vomissements, dans 5 centres (Birmingham, Edimburgh, Liverpool, London, Southampton) tirés d'un ensemble de 1168 cas de gastroentérite non-spécifique. Sur cette série, le Bacterium Coli fut trouvé 290 fois, à savoir 169 cas d'infection au O III B4 et 121 cas d'infection au O 55 B5.

CLEMENT, MARIE, LE MINOR, GERBEAUX, SALET, TETU et DE MENIBUS (22) (France 1953), tentant d'isoler les groupes O III, O 55, O 26, relatent 55 cas de diarrhée infantile dus à des types sérologiques spécifiques de E. Coli, parmi lesquels le O III B4 fut trouvé en coproculture dans 39 cas, le O 55 B5 dans 11 cas et le O 26 B6 dans 4 cas.

ANDERSON, CROCKATT et ROSS (3) (Angleterre, 1954) étudièrent la fréquence de l'infection croisée parmi 425 bébés admis dans 3 salles ouvertes de gastroentérite différant par leurs habitudes et leur efficacité. La proportion de l'infection croisée fut de 34,1%, 23,1% et 24% respectivement et était en rapport avec la durée du séjour des enfants, le nombre de bébés admis avec une infection spécifique à

B Coli et le nombre des bébés exposés dans la salle à un moment donné. Sur 113 infections croisées, 76 (67%) étaient associées avec des symptômes de gravité diverse et il y eut 5 cas mortels. Selon les types spécifiques de B. Coli, il y eut 77 infections à O III, 32 à O 55 et 4 à O 26.

JAMESSON, MANN et ROTHFIELD (47) (Angleterre, 1954) examinèrent les cas de gastroentérite infantile dans une division infantile d'un hôpital d'enfants pendant 6 ans (1947-53) y-compris une étude bactériologique d'avril 1950 à août 1953, qui démontra la présence d'O III B4 et d'O 55 B5 dans 74 cas sur 77 de gastroentérite infantile.

BERGER et VEST (7) (Scandinavie 1955), par l'examen de 735 patients âgés de moins de 1 an, arrivent à la conclusion que le B. Coli est la cause première de la dyspepsie, de l'entérite et de la toxicose dans environ le 20% des cas. Ils constatèrent qu'après un an, le B. Coli ne joue qu'un rôle pathogène peu important comme agent causal de troubles gastrointestinaux.

MARIE, SALET, LE MINOR, ELIACHAR et PAYET (62) (France 1955) firent 1199 coprocultures de décembre 1951 à février 1954. 256 d'entre elles montrèrent la présence de B. Coli pathogène, comprenant 222 O III B4, 22 O 55 B5 et 12 O 26 B6. Ils en concluent que le O III B4 a un plus grand pouvoir pathogène que le B5 et le B6.

GROSS (44) (Angleterre, 1955), décrit une épidémie de gastroentérite dans une nurserie à Ilford. O 26 K fut isolé 11 fois et il y eut aussi deux cas où il était associé à O 55 K. Aucun des enfants ne fut gravement malade.

SCHNEEGANS, LUTZ, ROHMER, HAARSCHER et LEVY (86) (France, 1955) étudient une épidémie associée à la présence de E. Coli O III B4 dans 33 cas en 1954. 16 cultures pures furent obtenues chez des enfants âgés de moins de 4 mois. Les auteurs commentent la nature très bénigne de l'épidémie.

ROHMER, SACREY, BEYER, MINCK et BERNARD (82) (France, 1955) examinèrent les fèces pendant 4 ans à la recherche de la fréquence de l'E. Coli pathogène. En 1953, l'examen des selles de 60 enfants dyspeptiques ou souffrant d'entérite, donna les résultats suivants:

2 cas porteurs de O 26 B6,
1 cas porteur de O 55 B5,
2 cas porteurs de O III B4.

Dans une épidémie de salle en 1954, ils examinèrent 55 enfants hospitalisés dans 3 salles contiguës de la clinique infantile.

En 1954, ils examinèrent une épidémie de salle touchant 55 enfants la plupart âgés de 4 mois et isolèrent des selles de 20 d'entre eux O III B4, mais jamais dans le suc digestif (6 examens), ni dans le pus des otites associées dans 2 cas. Les mucosités nasales et de la gorge furent presque toujours -, comme le fut la seule hémoculture qui fut pratiquée.

Sur 20 enfants, 13 avaient des troubles digestifs (4 dyspepsies graves, 9 légères) et 7 ne présentaient pas de troubles cliniques. On ne put mettre en évidence qu'une seule fois le O 55 B5. Les auteurs notent l'augmentation de fréquence de O III B4 dans leur région.

SINGER, BAR - HAY, HOENIGSBERG (88) (Israël, 1955), étudièrent la flore intestinale dans l'étiologie de la diarrhée infantile. E. Coli fut isolé dans 84,5% des cas cliniques et dans 89,5% des sujets de contrôle, au moyen de frottis rectaux ou de fèces. Les cas cliniques comprenaient 116 enfants diarrhéiques.

Le O III B4 fut trouvé dans 3,45% des cas cliniques et dans 08% des examens de contrôle pratiqués chez 337 enfants en bonne santé.

O 55 fut trouvé dans 1,72% des cas cliniques et dans 1,48% des examens de contrôle.

EWING, TANNER et TATUM (33) (USA, 1955) décrivent un type sérologique jusqu'alors jamais décrit de E. Coli O 127 B8 associé à de la diarrhée infantile qu'ils isolèrent de 121 cultures de selles résultées chez 76 patients dans diverses épidémies à Philadelphie (pa) Cincinatti (Ohio) et Kamloops (B.C.) et de cas sporadiques à Mexico City. Ils citèrent en outre 29 cultures de O 127 B_ provenant de 43 cas de diarrhée infantile à Albany (N.Y.) et à New Jersey, ainsi que des cas sporadiques en Californie et à Chicago (Ill.). Ils citent enfin E. Coli O 124 isolé de façon répétée chez des patients individuels et lors d'épidémies de gastroentérite et de diarrhée aiguë chez des enfants et des adultes.

STULBERG, ZUELZER NOLK et THOMPSON (97) (USA, 1955) décrivent une épidémie de 4 mois de diarrhée chez des nouveaux-nés comprenant 60 cas, associé à la présence de E. Coli O 127 B8.

COOPER, WALTERS et KELLER (23) (USA, 1955) décrivent la détection d'un nouveau type sérologique d'E. Coli, E. Coli 127 B8 associé à de la diarrhée infantile aiguë.

MONNET, COURTIEU et GUERIN (71) (France, 1955) décrivent la première épidémie de gastroentérite infantile dans la région de

Lyon, comprenant 6 cas échelonnés de l'âge de 1 à 11 mois. Dans le premier cas, E. Coli O III B4 était présent dans les fèces à l'admission; les 5 autres cas qui étaient tous porteurs du même microorganisme résultaient de contamination. Ils notent que les selles blanchâtres classiques pour l'infection à l'O III B4 étaient présentes dans un de leurs cas.

TODD et HALL (101) (Angleterre, 1955), dans une étude de 215 cas de gastroentérite infantile à Liverpool, trouvèrent 149 cas bénins et 66 cas graves. Le groupe âgé de 1-5 mois constituait les 75% de tous les cas. Au début de leur recherche, ils ne prirent en considération que le O III et le O 55, tandis qu'à la fin de leur étude, ils considérèrent aussi le O 26, le O 86 et le E 611 (O126). Sur 149 cas bénins, 62 (42%) étaient + pour 2 sérotypes d'E. Coli (O 55 et O III), tandis que 43 cas (65%) des cas graves étaient + pour les mêmes types, Il y eut 6 morts dans la série.

SYMPTOMATOLOGIE

Les manifestations cliniques de la diarrhée infantile résultant d'une infection spécifique à l'E. Coli, varient considérablement non seulement selon les différents sérotypes, mais si l'on considère le même groupe dans différentes épidémies.

En général, les épidémies associées à l'O III B4 sont considérées comme plus graves que celles où l'on trouve le O 55 B5 et le O 26 B6, bien que cela ne puisse être considéré comme une règle générale.

La plupart des auteurs (6), (39), (84), (15), (72), sont d'accord que les enfants nourris au sein sont plus résistants à l'infection que les enfants nourris artificiellement. GILES, SANGSTER et SMITH trouvèrent que l'infection se produisait le plus volontiers chez les enfants avec un mauvais état général, des troubles de la nutrition ou une infection antérieure (84, 36, 15). Plus les enfants sont jeunes, plus la maladie est grave (ROHMER 82) et plus l'infection est dominante (ROHMER 77, WHEELER 105).

J. MARIE (62) en 1955, décrit 3 types de manifestations cliniques:

1. Diarrhée bénigne avec guérison spontanée;
2. Diarrhée grave prolongée et résistant à la diète et aux antibiotiques;
3. Toxicose (mortelle).

MARQUEZY (67) et coll. distinguent les formes suivantes:

1. Les formes moyennes, sans effet marqué sur l'état général, avec diarrhée durant environ 15 jours, accompagnée d'une progressive chute de poids. L'évolution est favorable. Elle représente la majorité des cas.
2. Forme majeure qu'on rencontre surtout mais pas toujours chez des enfants dont l'état général était gravement atteint soit par une longue hospitalisation, associée à une infection prolongée, soit une grave maladie concomitante. Cette forme qui est caractérisée par une atteinte profonde de l'état général, une rapide chute de poids, une diarrhée importante, est souvent fatale. Un ictère associé est particulièrement dangereux.

Symptômes cliniques typiques pouvant apparaître dans un cas grave:

1. Diarrhée (104, 22, 67, 77, 78, 92, 105, 6): aqueuse, blanchâtre, avec odeur spermatique (5) ou odeur fade, selon ROHMER (82). Parfois, orange ou noir-brunâtre (GILES et SANGSTER: 38). Aspect banal, ou grumeleuse, ou glaireuse (MARQUEZY 78).

2. Vomissements (22, 104, 105). Parfois précédant jusqu'à 5 jours le début de la diarrhée (QUILLIGAN 78).

BENLAP (6) observa que les vomissements se produisent habituellement 24-36 heures avant la diarrhée. Ce symptôme manquait dans les cas de MARQUEZY (67).

3. Fièvre. Hypothermie chez les prématurés et t° basse chez les enfants plus âgés (QUILLIGAN) (8).

CLEMENTE (22) trouva que la fièvre était inconstante, tandis que PIETTE (77) observa l'hypothermie avec parfois des poussées de température.

4. Deshydratation et acidose (22, 104, 105).

5. Chute de poids, ralentissement de la croissance (82).

6. Anorexie, troubles digestifs.

7. Météorisme abdominal (22, 104).

8. Leucocytose: 9.800-17.000 avec polynucléose: 26-80% (104).

13.000 avec polynucléose: 25-80% (22).

7.200-10.000 avec polynucléose: 34-75% (22).

20.000-30.000 avec lymphocytose: 70-80%, tout

d'abord et ensuite prépondérance des polynucléaires (6).

9. Phénomènes cérébraux: réaction méningée (104).

hypertonie par deshydratation (6).

10. Toxicité (22, 105, 6).

11. Diffusion de l'infection - rare (104).

a. Otite (22, 54).

b) Gorge et naso-pharynx (54, 61, 72, 6).

c. Suc digestif (54).

d. Urine (54).

e. Hémoculture - rare (22).

f. Signes de diffusion septicémique (104).

12. Tendance à récidiver (105).

CLEMENT (22) rapporte un aspect qui est souvent de mauvais pronostic:

1. Etat toxique typique (traînant et tenace);
2. Facies d'une pâleur terreuse, avec un léger degré de cyanose.
3. Asthénie, cris faibles.

GILES et SANGSTER (38) et aussi MARQUEZY (67) notèrent de la nécrose hépatique associée à de l'ictère comme une complication grave dans 2 cas. N'importe quelle combinaison de manifestations cliniques peut se produire dans un cas donné ou lors d'une épidémie, suivant le type et la virulence d'un sérotype donné, et la promptitude avec laquelle le traitement est institué.

La période d'incubation a été estimée à environ 10 jours par les auteurs anglais, et cela a été confirmé par les expériences de MARQUEZY (67) et WHEELER (105). ROHMER (82) n'observa jamais une incubation qui dépasse 7-10 jours, et BUTTIAUX (15) l'estima à 5-10 jours. Pour QUILLIGAN (78), elle est de 2, 3, 18 jours.

VINZENT (104), en 1954, décrit la symptomatologie générale d'une épidémie due au 0 III B4, 0 55 B5 et 0 26 B6 consistant en diarrhée, vomissements, météorisme abdominal, fièvre, deshydratation, signes de diffusion septique, réaction méningée, et leucocytose entre 9.800 - 17.000, avec une polynucléose à 26 - 80%.

CLEMENTE (22) en 1953, trouva dans 55 cas de diarrhée infantile à 0 III B4, 0 55 B5, 0 26 B6, de la diarrhée, des vomissements et une diffusion de l'infection. L'aspect général est décrit ci-dessus. La leucocytose oscillait entre 7.200 et 10.000 dans 24 cas, avec une polynucléose de 3-73%; dans 23 cas, elle dépassait 13.000 avec une polynucléose de 25-80%.

MARQUEZY (67) dans l'étude d'une épidémie de diarrhée infantile due au 0 III B4, 0 55 B5, 0 26 B6 trouva de la diarrhée accompagnée d'érythème fessier, un peu de fièvre, pas de deshydratation, peu de chute de poids et un état général le plus souvent altéré; cependant, contrastant les cas cités avec la grande majorité des autres auteurs, ce groupe n'offrait pas de différence dans le pourcentage entre les enfants nourris à la bouteille et les enfants nourris au sein. La majorité des cas eurent une évolution favorable (4 morts sur 47 cas).

PIETTE (77) constata dans 8 cas dus au 0 III B4, de la

diarrhée, une rapide chute de poids, de la deshydratation, de l'acidose, une température subnormale avec une ascension occasionnelle.

QUILLIGAN (78) en 1955, trouve dans une étude de la diarrhée infantile due au B. Coli pathogène, la maladie particulièrement chez les prématurés et les nouveaux-nés et les enfants au-dessous de 6 mois. Il observa de la diarrhée, des nausées, des vomissements (souvent jusqu'à 5 jours déjà avant le début de la diarrhée), de la léthargie par deshydratation, un météorisme prononcé, de l'anorexie et un léger degré de fièvre chez les enfants plus âgés. La durée de la maladie était de 1-2 semaines, mais atteignait occasionnellement 1 mois ou plus. Dans certains cas, des régions de l'organisme autres que le tube digestif furent atteintes par le colibacille. Il décrit 12 cas de diarrhée infantile à Dallas (dans des hôpitaux ou des homes) déclarés pendant une période de 3 mois en 1954, chez qui on isola le O III B4. 3 cas sur 12 présentaient peu de symptômes et 9 étaient franchement malades. Des enfants malades, 6 étaient âgés de moins de 4 mois et 3 avaient entre 6 et 10 mois. Les 9 enfants malades eurent de la fièvre pendant 2-9 jours, de la diarrhée pendant 3-13 jours, et des vomissements pendant 1-12 jours. Le tableau clinique ne fut pas considéré comme grave. On les traita par de nombreux antibiotiques dans tous les cas sauf 1 et il ne se produisit pas de rechute.

WHEELER et WAINERMAN (105) constatèrent comme symptômes dans une épidémie de diarrhée infantile, à Colombus, de la diarrhée, des vomissements, de l'acidose, de la deshydratation et de la toxicose dans les cas graves, les enfants les plus jeunes étant les plus gravement atteints.

BENLAP (6) et O'DONNELL étudient une phase d'une épidémie de gastroentérite infantile à O III B4 sur la côte est des Etats Unis d'Amérique qui frappa la région de St Belvoir (Va) entre octobre 1953 et février 1954. Un total de 51 patients furent atteints, tous âgés de moins de 2 ans, 48 patients étaient âgés de moins de 1 an et 37 (73%) de moins de 6 mois. 9 enfants moururent. La mortalité totale pour les cas hospitalisés atteignit 15,7%, mais, pour les nouveaux-nés (que nous décrivons dans la suite) elle atteignit 40%. Le tableau clinique présentait fréquemment une histoire de maladie des voies respiratoires précédant de la gastrite, un début lent et peu accusé, suivi d'une extrême toxicité, une diarrhée grave et un collapsus circulatoire. Les premiers signes étaient une légère infection du naso-pharynx, des vomissements (précédant la diarrhée de 24-36 heures). Des phénomènes cérébraux furent attribués à un trouble de la balance des électrolytes (deshydratation hypertonique). La leucocytose était de 20.000-30.000

avec 70-80% de lymphocytes les premiers jours, puis une prépondérance de polynucléaires. La durée moyenne de la maladie fut de 37 jours parmi les survivants.

Une épidémie dans la nurserie des nouveaux-nés fut attribuée à deux mères qui entrèrent dans le service avec une histoire de gastroentérite et une infection cliniquement active caractéristique pour la maladie. Elles représentent la source probable de l'épidémie qui atteignit 13 bébés sur un total de 88, âgés de 3 à 6 jours (aussi 2 prématurés). Aucun enfant nourri au sein ne fut atteint et on rapporta 8 cas d'infection croisée.

Les Méthodes modernes de traitement

En discutant les méthodes de traitement courantes, nous ne parlerons que des mesures spécifiques couramment employées contre les B. Coli pathogènes spécifiques, dans les cas de gastroentérite infantile épidémique et sporadique. Il faut naturellement associer à ce traitement les mesures accessoires habituelles contre les diverses manifestations de la maladie, telles que deshydratation, trouble de la balance des électrolytes, toxicose, etc...

Au point de vue diététique, R. MARTIN DU PAN (58) (Suisse, 1945) cite l'action de la caroube (*Cerotonia Seligna*) dans le traitement de la diarrhée infantile (non-spécifique). La caroube qui compose partie de l'Arobon (Nestlé), combine une action médicale, une action physico-chimique (pouvoir de fixation des toxines), une action bactériostatique. Cela fut récemment confirmé à nouveau par FORTIER etc. (37) (Canada, 1953), qui affirma l'excellente action antidiarrhéique de l'Arobon dans les diarrhées infantiles non-spécifiques. Ces auteurs ne citent pas spécifiquement les groupes de Coli pathogènes.

Pratiquement, tous les chercheurs sont aujourd'hui d'accord sur l'inefficacité de la pénicilline et des sulfamidés, tant in vivo qu'in vitro, dans le traitement de la maladie spécifiquement due au B. Coli (79, 72, 15, 82, 68, 6, 71, 87, 57).

SHANKS et STUDZINSKI (87) (1954) ne trouvèrent pas de différence significative toutefois, dans les résultats du traitement avec les antibiotiques, la pénicilline ou les sulfamidés (Chloramphénicol 150 mgr/kg/7-10 j.; Auréomycine: 25 mgr/kg/7-10 j.; Terramycine 50 mgr/kg/7-10 j.), dans une série de cas traités du type alpha ou beta de B. Coli. Toutefois NETER (73) et MARIE (62) parlent de l'action positive des sulfamidés, dans la discussion des diverses thérapeutiques.

La Streptomycine fut essayée tôt pour son action, et, en 1949, HOETZEL (46) et col. l'utilisèrent dans des cas de diarrhée infantile et de vomissements dus au *Bacterium Coli Neapolitanum*. Les résultats n'indiquèrent pas que le remède exerçât aucune action spécifique. NETER et SHUNWAY (72) (1950) trouvèrent quelque action in vitro de la streptomycine contre le D 433, mais une action moindre que celle manifestée par l'auréomycine, la terramycine, etc...

WINTER (107) (1954) fit un essai contrôlé de sulfadiazine, streptomycine, chloramphénicol et auréomycine chez 173 enfants (la plupart sous-alimentés), avec de la diarrhée infantile d'étiologie

non-spécifique, et trouvèrent d'après la durée de la diarrhée qu'aucun des remèdes ne parut nettement couper le cours de la maladie. La streptomycine fut aussi trouvée inefficace par ROHMER (73, 57, 82), en 1955, qui décrivit une épidémie de salle due au O III B4 et O 55 B5. Il estima que ni l'administration de l'auréomycine, ni celle de l'association pénicilline-streptomycine ne prévirent la contamination ni ne guérèrent les troubles digestifs.

D'autre part, BEENWIKES (8) et col. rapportent en 1949 déjà une épidémie au E. Coli O III Bray et trouvèrent que la streptomycine eut une influence favorable in vitro sur les microorganismes isolés.

OWAGA et OWAGA (75) discutant le traitement d'infections à O 55 B5, trouvèrent que la streptomycine était efficace bien que les 2 cas qu'ils traitèrent fissent une rechute, tandis que les cas qu'ils traitèrent à l'auréomycine (3) et ceux qu'ils traitèrent à la Chloromycétine (7) n'en firent pas.

La Chloromycétine.

ROGERS (79), en 1949, au cours d'une épidémie de gastroentérite infantile due au Bacterium Coli Bray-Giles-Taylor (groupe O III), trouva que les patients ne répondaient pas au traitement aux sulfamidés, à la pénicilline, ou à la streptomycine, mais répondaient de façon encourageante tant cliniquement que bactériologiquement au Chloramphénicol à la dose de 165 mgr/kg/j., en 6-8 doses (la dose initiale étant le double de la dose de maintien).

MODICA (70), en 1952, attribua la faible mortalité (10%) d'une épidémie de diarrhée infantile due à l'E. Coli O III, au traitement à la chloromycétine.

Mc LARREN (69), en 1953, employa la chloromycétine à dose de 165 mgr/j. ttes les 3-4 heures) pendant 7 jours, dans une série de 56 enfants âgés de moins de 1 an. L'infection résultait d'une contamination par l'E. Coli O III à l'hôpital. 80% du groupe où elle fut essayée: 21 sur 26 ne firent pas de gastroentérite, tandis que 22 sur 30 (73%) du groupe de contrôle firent une gastroentérite. Les résultats de cette étude sont en faveur de l'emploi de la chloramphénicol comme mesure prophylactique envers la gastroentérite.

TODD et HALL (101), en 1955, qui traitèrent une épidémie due au O III B4 et au O 55 B5, estimèrent le chloramphénicol de haute valeur thérapeutique et qu'il possède un léger effet souvent temporaire supprimant les types d'E. Coli pathogènes, les microorganismes

réapparaissant après interruption du traitement, bien que la diarrhée ne récidive pas. Ils découvrirent quelques souches résistantes à la chloromycétine (ils établirent par la suite que la terramycine est efficace dans les cas dus à des microorganismes sensibles à la terramycine). D'autres études in vivo et in vitro affirment l'efficacité thérapeutique du chloramphénicol (90, 72, 85, 15, 67, 22, 75, 71, 6, 7, 58, 101).

L'auréomycine

MAGNUSSON (62), en 1950, traita 8 cas de dyspepsie infantile due au *Bacterium Coli Neapolitanum* (groupe O III), par l'auréomycine avec une guérison clinique et bactériologique dans tous les cas (dose de 25 mgr per os 6 fois par jour).

GERGUSON (34), en 1951, prouva que l'auréomycine avait parmi les antibiotiques le meilleur effet inhibiteur sur la croissance in vitro de tous les antibiotiques, envers les organismes isolés d'un certain nombre d'épidémies différentes à l'E. Coli O III B4.

Toutefois, ROHMER (82), en 1955, qui décrit une épidémie de salle due au O III B4 et au O 55 B5 estime que l'auréomycine ne prévint pas l'extension de la contamination, ni ne guérit les troubles digestifs (l'association pénicilline-streptomycine non plus).

LAURELL (59), en 1951, après échec de la pénicilline, des sulfamidés et d'une thérapeutique à la streptomycine, dans une épidémie de gastroentérite infantile due au *Bacterium Coli Neapolitanum*, trouva le traitement à l'auréomycine très satisfaisant avec une amélioration après 24 heures déjà et disparition totale des symptômes en 4-5 jours.

NETER et SHUMWAY (72), en 1950, trouvèrent que le B. Coli D 433 (groupe O III) était hautement sensible à l'auréomycine, à la chloromycétine et à la terramycine et à la polymixine B in vitro, mais moins à la streptomycine. Aucune des souches n'était sensible à la bacitracine et à la pénicilline. Le traitement de 4 patients par l'auréomycine entraîna la disparition du D 433 des selles et l'amélioration clinique.

L'auréomycine a été aussi citée comme efficace par beaucoup d'autres cliniciens (15, 77, 68, 22, 75, 71, 101, 7).

Terramycine.

CARRE etc. (17), en 1952, traita 8 enfants diarrhéiques par la terramycine. Le *Bacterium Coli* O III B4 avait été isolé chez 7 d'entre eux. Après 7 jours de traitement, le microorganisme ne put plus

être isolé des fèces. Chez 4 enfants, il réapparut 5 jours après la fin du traitement. Dans un groupe de contrôle de 7 enfants, 6 étaient porteurs de O III B4 dans les fèces, or ce bacille était encore présent chez 5 d'entre eux à la fin de la semaine. Cependant, la guérison de la diarrhée dans les deux groupes prit à peu près la même durée. Les auteurs conclurent qu'il n'y a aucune certitude que cet antibiotique ait une valeur réelle dans ce cas.

Toutefois, l'efficacité de la terramycine a été citée par plusieurs auteurs (72, 67, 22, 101). Son inefficacité par les suivants: (6, 87).

MONNET (71), en 1955, lors d'une épidémie de gastroentérite infantile comprenant 6 cas au O III B4, trouva 1 souche sensible à la chloromycétine, 1 à l'auréomycine et toutes résistantes à la streptomycine et à la pénicilline.

Néomycine.

WHEELER et WAINERMAN (105), en 1954, essayèrent la chloromycétine prophylactiquement lors d'une épidémie de diarrhée infantile au Coli O III B4. Toutefois, des cas secondaires continuèrent à se produire et des souches résistantes à la chloromycétine apparurent et furent traitées par la néomycine à la dose de 35 mgr/kg., qui rendit les cultures de selles négatives. Eventuellement plus de la moitié des cultures devinrent résistantes à la chloromycétine. L'emploi de la néomycine réduisit les cultures positives à zéro en quelques jours. (On observa une souche résistante à la terramycine).

La néomycine à la dose de 100 mgr/kg/j. fut efficace dans 100% des cas, rendant négatives les cultures positives de 9 porteurs de germes adultes de l'hôpital.

Les auteurs expliquent le rapide développement de la résistance à la chloromycétine et à la terramycine en supposant que les concentrations intestinales atteintes dans ces cas étaient bactériostatiques et non bactéricides. Les patients furent maintenus à la Néomycine jusqu'à la fin de leur hospitalisation, ou pour une période de 2-3 semaines. Les auteurs concluent que la Néomycine paraît posséder un avantage tant théorique que pratique sur les antibiotiques à vaste spectre et semble agir in vivo comme un agent bactéricide.

NETER (73), en 1955, employa la Néomycine dans 5 cas d'une épidémie de diarrhée infantile bénigne parmi les enfants d'un service de chirurgie et obtint la guérison clinique et bactériologique. Il pense que les sulfamidés et divers antibiotiques, notamment la

Néomycine, sont des thérapeutiques efficaces.

MARIE (63), en 1955, décrit la méthode de traitement suivante de la gastroentérite d'origine colibacillaire spécifique:

1. Pénicilline et streptomycine contre les infections associées dans les formes graves.

2. Chloromycétine, auréomycine, terramycine per os à la dose de 0,05 gr/kg/24 heures.

3. Sulfaguanidine à la dose de 0,03 gr/kg/24 heures.

4. Néomycine per os: 0,05 gr/kg/24 heures, pour une durée de 6 jours au plus, dans le but de préserver l'équilibre de la flore intestinale. 15 cas furent traités avec une guérison clinique et bactériologique.

Traitement prophylactique.

A cause de la gravité des épidémies de crèche et de leur résistance à des mesures d'hygiène, tous les enfants hospitalisés dans une zone de contact reçurent des doses de néomycine de 25 mgr. combinées à 2.500 U. de bacitracine chaque jour, pendant leur séjour à l'hôpital. Des chercheurs (63) trouvèrent que cette association est capable d'étouffer le développement de l'E. Coli qui provoque la gastroentérite infantile, sans modifier la flore intestinale, étant à la fois inoffensif et bien toléré. Grâce à ce procédé, ils furent capables de guérir une épidémie dans leur service, et empêchèrent 39 enfants hospitalisés de contracter la maladie.

KAPLAN (49) et coll., en 1955, employèrent une association de néomycine et de bacitracine. Dans une série de 56 enfants, les coprocultures étaient positives pour l'O III B4, 33 fois, et deux fois chacune pour O 55 B5 et O 26 B6. Dans 19 cas, aucune coproculture ne fut faite ou si elle fut pratiquée, elle fut négative pour un Bacterium Coli pathogène.

La néomycine à la dose de 0,025 gr. fut associée à 2.500 U. de bacitracine. Cette combinaison étant justifiée par l'existence d'une activité antibiotique synergique observée in vitro, aussi bien que par l'élargissement du spectre d'activité de la néomycine. On constata que la bacitracine seule est sans activité envers les B. Coli pathogènes. Cette combinaison fut associée au Chloramphénicol 7 fois et à la streptomycine 3 fois; et dans les 27 autres cas, l'association néomycine-bacitracine fut donnée seule. Il y eut 20 cas traités avec succès et 7 échecs. Dans les cas traités avec succès, on avait donné

3 tablettes par jour, (contenant néomycine 0,025 gr. + bacitracine 2.500 U.) pendant 4-10 jours pour entraîner une coproculture négative. La dose de néomycine employée dans cette étude est 7 fois plus faible que celle qui est couramment préconisée comme dosage standard. On n'observa pas d'intolérance ni d'action toxique sur les reins. Ces cliniciens notèrent l'absence de parallélisme entre l'évolution clinique et la rapidité de négativation des coprocultures.

Note: La néomycine doit être administrée oralement parce qu'elle est toxique pour les reins et l'appareil cochléo-vestibulaire, lorsqu'elle est administrée par voie parentale. A la dose recommandée per os, elle passe dans le torrent circulatoire en très petite quantité seulement.

BENLAP et coll. (6), en 1955, en discutant le traitement d'une épidémie de diarrhée infantile due à l'E. Coli O III B4, trouvèrent que le traitement avec de l'oxytétramycine, le chlorotétramycine et la polymycine furent inefficaces aussi bien que la pénicilline et la streptomycine. La souche fut cependant sensible à la chloromycétine (et à la néomycine) lors de l'expérience in vitro, avec des microorganismes isolés après l'épidémie.

Framycétine

C'est un antibiotique extrait d'une souche de streptomyces en 1947 par Decarus. Il a une action toxique sur le rein et le VIIIème nerf cranien, c'est pourquoi il est employé par voie orale et est inoffensif au dosage préconisé, car la concentration sanguine est pratiquement nulle (68).

LAPLANE et ses coll. (56), en 1955, traitèrent 26 cas à la framycétine, qui se divisaient comme suit: 11 cas positifs pour le O III B4 (coproculture), 10 cas positifs pour O 55 B5, 3 cas positifs pour O 26 B6, et 2 cas qui présentaient une association de O 55 B5, O III B4 et de O III B4, O 26 B6 respectivement. La maladie se manifestait en forme majeure dans 5 cas, en forme mineure dans 19 cas, et il y eut 2 états toxiques. 18 cas furent traités à la framycétine, à la dose de 1 tablette pendant 3 jours. Dans 10 cas, la coproculture fut facilement négativée (48 heures après la cessation du traitement). Dans 4 cas, la coproculture fut rendue négative avec difficulté (il fut nécessaire de faire un deuxième traitement à la framycétine). Dans 4 cas, les cultures restèrent positives.

8 cas furent traités par l'association de framycétine et de chloromycétine, et dans 7 de ces cas, la coproculture fut facile-

ment négativée; dans le 8ème cas, un traitement de 7 jours fut nécessaire pour négativer la culture.

MARQUEZY et DEBRAY (68), en 1955, ayant obtenu des résultats médiocres avec les sulfamidés, la chloromycétine et le bactériophage, employèrent la framycétine et l'association framycétine - chloromycétine avec d'excellents résultats. Dans une série de 60 cas, de gastroentérite infantile, l'association bactériologique fut la suivante: 29 cas mineurs, 23 avec 0 III B4, 4 avec 0 55, 2 avec 0 26, 6 cas avec état toxique ou toxicose, 5 avec 0 III B4 et 1 avec 0 55 B5.

13 porteurs: 8 de 0 III B4, 3 de 0 55 B5, 2 de 0 26.

La framycétine seule fut donnée dans 9 cas (3 porteurs, 5 formes mineures et 1 forme majeure). Elle fut donnée en combinaison avec la chloromycétine dans 51 cas (10 porteurs, 24 formes mineures, 11 formes majeures et 6 cas neurotoxiques).

Les résultats bactériologiques furent immédiatement favorables dans 52 cas, les coprocultures devinrent négatives à la fin du traitement.

Dans 7 cas, les résultats désirés furent obtenus seulement après un traitement prolongé; il y eut 1 échec. Les résultats du traitement peuvent être divisés comme suit:

- 13 porteurs - 12 résultats immédiatement favorables;
- 29 formes mineures - 26 résultats immédiatement favorables;
- 12 formes majeures - 11 résultats immédiatement favorables;
- 6 cas neuro-toxiques - 5 résultats immédiatement favorables.

LUTZ et HOFFERER (58), en 1954, sentirent que l'action in vitro de divers antibiotiques envers le B4, B5, B6 montrait que la framycétine avait une activité bactéricide beaucoup plus importante que la chloromycétine et l'auréomycine et qu'elle conserve cette activité pour des souches résistantes aux antibiotiques usuels.

Bactériophage

L'action favorable de bactériophages spécifiques a été affirmée par MARQUEZY et ses coll. (67), pour le B4, le B5 et le B6, en 1953, comme par CLEMENT (22) etc. en 1953. MARQUEZY et DEBRAY (68) rapportent de mauvais résultats dans l'emploi de bactériophage dans le traitement de cas et de sujets de contrôle lors d'une épidémie.

MARTIN DU PAN et NOVEL (65) (Suisse, 1953) attribuèrent à l'emploi d'E. Coli "un pouvoir antagoniste" dans le traitement de

divers troubles digestifs infantiles. Ils introduisirent des B. Coli spécifiques (Eu-bactéries) per os en traitant 33 enfants atteints de diarrhée (chronique ou sub-chronique), dont 18 étaient âgés de 3 à 20 mois, ils obtinrent 16 guérisons, 9 améliorations et 8 échecs (l'étiologie de ces diarrhées n'est pas précisée).

DUPONT (29), en 1952, traita 52 cas d'enfants porteurs de O 55 B5 avec du lait avec lactobacilline. 3 cas donnèrent de bons résultats, mais l'ensemble des résultats de cette expérience est négatif.

La dissemblance des résultats rapportés par les divers expérimentateurs dans le champ des déterminations in vivo et in vitro, confirme et appuie la nécessité de détermination bactériologique de l'étiologie de certaines diarrhées infantiles et de l'usage ultérieur de l'antibiogramme pour déterminer la sensibilité des organismes. C'est important à la lumière de la sensibilité différente des souches antérieurement sensibles. Si l'on considère l'efficacité des antibiotiques comme un tout, nous trouvons que les plus avantageux, en règle générale, sont la chloromycétine, la néomycine (néomycine-bacitracine) et la framycétine. Il faut se souvenir en employant ces agents, de la nécessité d'obtenir une guérison bactériologique aussi bien que clinique, en vue de prévenir la rechute de la maladie, la transmission par des porteurs et la production de souches résistantes de E. Coli spécifiques.

L'action de bactériophage et d'eu-bactérie serait à conseiller pour consolider la guérison (65).

A la fin de 1953, le Laboratoire de Bactériologie de l'Institut d'Hygiène de Genève obtint les sérums nécessaires de l'Institut Pasteur de Paris, pour la détermination des colibacilles des groupes O III B4, O 55 B5 et O 26 B6.

Nous avons trouvé les cas inédits suivants de 1953 à 1956.

Cas I et II :

Enfants TF et TL, soeurs âgées de 8 mois et 2 ans respectivement. Octobre 1953.

Symptômes: diarrhée et selles liquides pendant 8 jours. Les analyses de laboratoire mirent en évidence la présence de O 55 B5 dans les fèces de la plus jeune (TF). La séroagglutination montra que les échantillons fécaux obtenus de la plus âgée (TL) étaient négatifs pour O III B4, O 55 B5, O 26 B6. Des échantillons d'urine des deux soeurs furent l'un et l'autre négatifs.

Traitement: TF fut traitée à l'Auréomycine à la dose de 12 mgr/kg/pdt. 2 jours. TL fut traitée à la streptomycine à la dose de 30 gouttes (1 g/20 cc d'eau) 4 x/j. pendant 3 jours.

La guérison clinique et bactériologique fut obtenue. Cependant 10 jours plus tard, TL présenta de nouveau des symptômes et O 26 B6 fut trouvé fortement positif dans la culture des selles. Un traitement à l'Auréomycine fut institué (aux mêmes doses que ci-dessus) et la guérison obtenue.

Cas III :

L'enfant WD, fillette âgée de 15 mois, Octobre 1953.

Symptômes: vomissements, diarrhée (4-5 selles liquides /jour), anorexie, afébrile pendant 24 jours. Des cultures de selles montrent la présence de B. Coli O III B4 au début de la troisième semaine de maladie. Un traitement à l'Auréomycine (12 mgr/kg pendant 3 jours) fut immédiatement institué et les selles devinrent bien formées pour la première fois depuis le début de la maladie. On donna alors de la Beco-zyme. Pendant les 5 jours suivants, les selles demeurèrent bien formées mais un peu plus fréquentes. Des cultures ultérieures, à la fin de la 4ème semaine, montrèrent de nouveau la présence de O III B4. Une dernière culture, 7 semaines plus tard, fut négative pour un B- Coli pathogène.

Il est intéressant de noter qu'au début de la maladie, la mère eut aussi de la diarrhée; malheureusement, on ne pratiqua aucun examen bactériologique.

Cas IV :

Enfant F JL, âgé de 6 ans 3 mois, garçon. Octobre 1953.

Symptômes: crises de coliques, selles mal formées et mauvaise odeur pendant 10 jours.

Coproculture: démontra la présence de O III B4.

Traitement: Auréomycine sous forme de spersoides de 50 mgr. 4 fois par jour le premier jour, puis dosage inférieur pendant 2 jours. Les selles redevinrent normales en 6 jours; un examen bactériologique, 5 jours plus tard, fut normal.

La mère de l'enfant souffrit d'entérocolite et de diarrhée en même temps que l'enfant; cependant, on ne trouva pas de B. Coli pathogène par l'examen de ses selles. Il se produisit une rechute

5 semaines plus tard, et cette fois, on trouva des paracolons dans la coproculture; la mère fut de nouveau symptomatique la seconde fois. On n'isola de B. Coli dans aucune des coprocultures. L'amélioration fut obtenue avec du Siosteran et de l'Eu-bactérie.

Cas V :

Enfant SS, âgé de 6 mois, fillette. Juillet 1954.

Symptômes: Diarrhée, (5-6 selles liquides par jour), vomissements, anorexie, afébrile. La durée fut de 19 jours. Examens de laboratoire: l'analyse bactériologique des selles démontra le B. Coli O 26 B6.

Traitement: Streptomycine, Elonac, Arobon, Nutromalt, Babeurre, Tanalbine.

On obtint la guérison clinique. Une rechute se produisit à la cessation de l'Arobon, 11 jours plus tard et on nota de nouveau de la diarrhée. On trouva de nouveau le B-Coli O 26 B6 et on institua à nouveau un traitement à l'Auréomycine, suivi de Coli OM. Trois semaines après, les selles étaient de nouveau bien formées et de fréquence normale, mais contenaient encore le B. Coli O 26 B6. Un traitement à l'Arobon et au Coli OM fut continué et une nouvelle coproculture, 20 jours plus tard, montra une flore microbienne normale.

Cas VI :

Enfant DP, âgé de 15 mois, garçon. Décembre 1953

Symptômes: état grippal avec diarrhée et fièvre.

Laboratoire: Une coproculture révéla la présence de B. Coli O 26 B6.

Traitement: Terramycine, avec amélioration clinique et disparition des microorganismes des selles.

Cas VII :

Enfant KI, âgé de 15 mois, garçon. Janvier 1954.

Symptômes: Diarrhée, selles liquides pendant 8 jours.

Examen de laboratoire: Présence de B. Coli O 55 B5 (coproculture).

Traitement: diète, Elonac, Nido, Streptomycine, sans effet. Après la découverte de la présence de O 55 B5, on institua un traitement à l'Auréomycine (spersoides), à la dose de 0,75 gr./j.pendant

4 j., avec une amélioration clinique. Une dernière coproculture ne révéla plus la présence de *Bacterium Coli* O 55 B5.

Cas VIII, IX, X :

Famille K comprenant 3 petites filles (PAK, âgée de 4 ans; BAK âgée de 2 ans et demi; BRK âgée de 6 mois) vivaient sur la côte du Lac Léman. Au printemps 1954, l'aînée (PAK) présenta une entérocolite fébrile d'apparence banale et fut traitée par un régime anti-diarrhéique pour quelques jours sans succès. Plusieurs jours après, les deux autres soeurs commencèrent à manifester les mêmes symptômes d'entérocolite. La maladie guérit après une semaine, mais rechuta de nouveau un mois après avec la même symptomatologie. On institua un traitement avec un régime (Elonac, Arobon, Guanacil) et les symptômes disparurent lentement. A ce moment, la famille alla s'établir à Anières, un peu plus loin au bord du lac, et, peu après, le plus jeune enfant (BRK) fut de nouveau atteint de gastroentérite fébrile. Un traitement de guanacil resta inefficace. Une semaine plus tard, l'aînée (PAK) présenta également les mêmes troubles digestifs.

Des coprocultures faites à ce moment révélèrent ce qui suit:

BAK: entérocoque, colibacille, paracolibacille.

BRK: Colibacille et entérocoque.

Dans aucune culture on ne décela la présence de Typhoïde, paratyphoïde ou bacilles dysentériques.

Un traitement à la Chloromycétine fut institué et la guérison obtenue en trois jours à la suite de ce traitement.

La famille habita à Anières entre avril et juillet 1954 et une fois encore, les enfants furent atteints des mêmes troubles digestifs. Considérant que l'origine de la maladie des enfants pouvait résider dans l'eau du lac, la famille déménagea alors à Conches, près de la ville de Genève, à l'intérieur des terres. Mais la gastroentérite se produisit à nouveau dans la nouvelle localité, d'allure épidémique, n'atteignant pas l'état général des enfants, fébrile dès les premiers jours et accompagnée de vomissements. Des échantillons fécaux furent obtenus de toute la famille y compris le chien de celle-ci, un "cocker" qui vivait dans l'intimité des enfants.

Les résultats furent les suivants:

BAK: Flore microbienne anormale, riche en entérocoques et colibacilles. Pas de coli de type pathogène décelable.

PAK: Flore microbienne anormale, déséquilibrée. Colibacilles et nombreux entérocoques. Typisation du coli par séroagglutination: Coli pathogène du type O 26 B6.

BRK: Flore microbienne anormale, riche en entérocoques, colibacilles et paracolons. Pas de colibacilles pathogènes décelables.

Mère et Père: Pas de colibacilles pathogènes décelables par coproculture.

Chien: Colibacilles, paracolons, rares entérocoques et présence de colibacilles de type pathogène O 26 B6.

Vu ces découvertes, les enfants furent de nouveau traités à la Chloromycétine et le chien à la streptomycine. Une semaine plus tard, les coprocultures n'indiquaient plus de colibacilles pathogènes. Il n'y eut pas de nouvelles rechutes jusqu'à présent.

Cliniquement, ces gastroentérites présentaient les manifestations suivantes: Début relativement bénin, avec température oscillant entre 38 et 39, et vomissements, suivis de diarrhée après 12-24 heures. Les selles étaient fréquentes (4-5 fois par jour), étalées, mousseuses parfois, de couleur brune, sans odeur particulière. Un érythème fessier fut remarqué chaque fois chez l'enfant atteint plus longtemps et plus intensément que ses soeurs. L'intervalle entre l'apparition des symptômes de la maladie variait entre 3 et 10 jours, parmi les enfants, tous étant atteints pratiquement chaque fois. Les parents ne présentèrent jamais de symptômes. La durée d'évolution de la maladie fut de 7 à 15 jours, mais traitée à la Chloromycétine, la guérison se produisait en 3-4 jours. Plusieurs fois, on observa des adénoidites, des otites, des catharres tubaires associés (44).

Bien qu'on ne trouvât pas le microorganisme chez BAK ou BRK (cas IX et X), on considère comme très probable qu'il était l'agent causal comme il l'était dans le cas de leur soeur PAK et du chien, à cause du caractère épidémique de la maladie, des symptômes similaires et du même moment de l'apparition.

Cas XI :

Enfant TFX, âgé de 10 mois, garçon, Janvier 1955.

Symptômes: Dyspepsie. Traité avec Entérovioforme, tannalbène et Arobon. Une coproculture montra la présence de Coli O 26 B6.

Deux semaines plus tard, survint une période de selles mal formées et de diarrhée qui dura plusieurs jours avec un seul épisode

de vomissement. Traitement par la diète, Arobon et Eu-bactéries. Des études bactériologiques faites alors démontrèrent la présence de Coli O 26 B6 dans les fèces. On institua un traitement à l'Auréomycine qui resta sans effet sur la flore intestinale, mais eut un bon effet sur la digestion. Peu après, sans régime spécial, il y eut un brusque arrêt des diarrhées et les selles furent de nouveau bien formées. Un antibiogramme fait plus tard montra que les microorganismes O 26 B6 avaient la sensibilité suivante:

Erythromycine	+
Chloromycétine	+++
Terramycine	0
Streptomycine	+++
Bacitracine	0
Auréomycine	0
Pénicilline	0
Sulfamidés	+++

Cas XII :

Enfant HRM, prématuré à 7 mois 1/2, fille. Avril 1955.

L'enfant fut transféré à l'isolement immédiatement après la naissance. Le Coli O 26 B6 fut isolé d'une coproculture peu après. On ne peut se procurer l'observation de cet enfant.

Cas XIII :

Enfant CD, âgé de 2 ans 4 mois, fille. Mai 1955.

Symptômes: La maladie commença subitement par une dizaine de vomissements et des selles liquides, jaunes, nauséabondes, 7-8 fois pendant la nuit. Les vomissements et la diarrhée continuèrent le jour suivant, les selles jaunâtres et accompagnées de douleur abdominale. La température resta normale jusqu'alors, mais monta à 38° le matin suivant. Le malade entra en clinique le troisième jour avec les symptômes physiques suivants: Polymicroadénite sous-maxillaire, foie dépassant le rebord costal droit d'un demi doigt, peau flasque, afébrile. Le diagnostic de gastroentérite aiguë en voie de guérison fut posé. L'enfant fut traité au Siosteran, à la tannalbine, à l'Aboron et à la diète. L'état resta sensiblement le même pendant les trois jours suivants, avec une température atteignant 38°. L'enfant fut alors retiré de la clinique contre l'avis du médecin traitant.

Examens de Laboratoire: globules blancs: 9.600. Une

séroagglutination révéla la présence de O III B4 (rapport reçu après le départ du patient). L'antibiogramme était le suivant:

Erythromycine	++	Bacitracine	++
Chloromycétine	+++	Auréomycine	++
Terramycine	++	Pénicilline	0
Streptomycine	+	Sulfamidés	0

Cas XIV et XV:

En mars 1955, on fit, dans une clinique-home pour nourrissons, l'expérience de soumettre à un examen bactériologique les fèces d'une chambrée de 5 nourrissons. Les enfants étaient âgés de 1 à 6 mois et tous en bonne santé et sans troubles gastrointestinaux.

E. Coli O III B4 fut découvert dans les selles de l'enfant BK âgé de 5 mois, et E. Coli O 55 B5 dans les fèces de l'enfant MF, une prématurée de deux mois. Ces enfants n'avaient ni diarrhée ni gastroentérite, pas plus d'ailleurs que les trois autres occupants de la chambre. Tous restèrent absolument asymptomatiques. Des coprocultures faites 5 semaines plus tard ne révélèrent plus de B. Coli pathogène.

Cas XVI :

Enfant AM, âgé de 2 ans 4 mois, fillette. Juin 1955.

Symptômes: Durant le mois qui précéda l'entrée, l'enfant fut soignée pour bronchite, pharyngite, rhinite, avec symptômes de tirage, stridor, dyspnée, éternuements, quintes de toux, vomissements. Une scopie montrait une petite atélectasie du côté gauche et des traces de bronchopneumonie. A l'entrée à la clinique, les symptômes significatifs étaient: polymicroadénite sous-maxillaire et inguinale bi-latérale, inspiration courte, expiration prolongée, gros râles trachéo-bronchiques d.d.c., amygdales volumineuses, foie dépassant de deux doigts le rebord costal. L'impression à l'entrée était qu'on se trouvait en face d'un asthme bronchique et l'on posa le diagnostic de bronchite asthmatiforme avec infection rhinopharyngée.

On institua un traitement de pénicilline en aérosol et de désinfection rhinopharyngée.

Trois jours après l'admission commencèrent des vomissements et de la diarrhée et la température monta à 38°. On posa le diagnostic de gastroentérite estivale intercurrente, qu'on supposa avoir été contractée au contact d'un autre enfant dans la chambre.

L'enfant fut alors emmené pour être soigné à l'extérieur.

Laboratoire: Coproculture qui montra la présence de B. Coli O 26 B6 dans un spécimen prélevé le dernier jour de l'hospitalisation.

Cas XVII et XVIII :

Enfant LP, fillette âgée de 19 jours. Juillet 1955

Enfant LM, garçon âgé de 4 ans. Juillet 1955.

Symptômes: Après avoir quitté la maternité la fillette vomit plusieurs fois, une fois en jet, et présenta de la diarrhée, les selles étant liquides, jaunâtres d'abord, puis vertes. A l'entrée à la clinique, le 19ème jour après la naissance, l'enfant avait un pauvre état de nutrition, avec peau de turgescence diminuée et fontanelle légèrement creuse. Elle paraissait dans un état de prétoxicose. Le diagnostic posé à l'admission fut: Dyspepsie, hypothyroïdie. L'enfant resta afebrile pendant son séjour. La diarrhée diminua de 5-7 selles les 6 premiers jours, à 3-4 les semaines suivantes, puis se réduisirent à 2 par jour, bien formées. Trois épisodes de vomissements se produisirent le 2ème, 5ème et 12ème jour de l'hospitalisation.

Laboratoire: L'examen des selles révéla la présence de B. Coli O 55 B5 et d'entérocoques.

Globules blancs: 17.000. Les neutrophiles montraient des granulations toxiques.

Une étude épidémiologique révéla les faits suivants: le frère de l'enfant malade fut également trouvé porteur de B. Coli O III B4 et de O 55 B5, par coproculture (enfant LMX). La mère des enfants chez qui on fit une coproculture fut aussi trouvée porteuse de B. Coli O III B4. Le père présentait une flore microbienne fortement déséquilibrée, mais pas pathogène. Une analyse du lait des enfants (lait de vache) révéla des colibacilles, des bacilles sporulés et des entérocoques; pas de B. Coli pathogènes.

Une colimétrie de l'eau d'approvisionnement de la famille ne révéla pas de colibacilles dans 20 cc d'eau.

Traitement: On donna tout d'abord à l'enfant de la streptomycine (50 mg. per os) pendant les 10 premiers jours d'hospitalisation, avec du guanicyl et Amiton-Ringers. Le troisième jour d'hospitalisation, on donna une seule dose de 60 mg. de Chloromycétine.

L'enfant a quitté la clinique parfaitement rétabli 27

jours après y être entré.

Cas XIX :

Enfant BD, fillette âgée de 2 ans, nourrie au sein pendant 5 mois, Juin 1955.

Symptômes: Cette enfant fut admise à la clinique avec le diagnostic de convulsions et perte de conscience. Au cours de l'hospitalisation, l'état neurologique redevint normal. Six jours après l'admission survinrent 4-6 épisodes de vomissements et la température monta à 38°. Il n'y avait pas de selles diarrhéiques ou de signes méningés. L'enfant avait été en contact avec un autre enfant hospitalisé pour gastroentérite. Les vomissements cessèrent le lendemain et il apparut de la diarrhée et des douleurs abdominales qui continuèrent les 3 jours suivants. La température s'éleva à 39,2° et l'enfant devint afébrile avec la disparition de la diarrhée, le 5ème jour.

Laboratoire: Coproculture indiquant la présence de B. Coli O 26 B6 (rapport communiqué après le départ de l'enfant).

Globules blancs: 8.300.

Traitement: Siosteran, Arobon, diète. L'enfant quitta la clinique 10 jours après son arrivée.

Cas XX :

Enfant HD, garçon âgé de 15 mois. Juillet 1955.

Symptômes: Diarrhée intermittente depuis 2 mois.

Laboratoire: Coproculture: présence de B. Coli O 26 B6.

Traitement: Terramycine, après échec d'un traitement par diète.

Un nouvel examen des fèces révéla une flore intestinale normale et les selles sont redevenues normales.

RESUME DES CAS

<u>Cas</u>	<u>Sexe</u>	<u>Microorganisme</u>	<u>Traitement</u>
1. 8 mois	♀	O 55 B5	Auréomycine
2. 2 ans	♀	O 26 B6	Auréo., Streptomycine
3. 15 mois	♀	O III B4	Auréomycine
4. 6 ans 1/4	♂	O III B4	Auréomycine
5. 6 mois	♀	O 26 B6	Auréo., Coli OM
6. 15 mois	♂	O 26 B6	Terramycine
7. 15 mois	♂	O 55 B5	Strepto., Auréomycine
8. 4 ans	♀	O 26 B6	Chloromycétine
9. 2 ans 1/2	♀	O 26 B6 probable	Chloromycétine
10. 6 mois	♀	{ O 26 B6 non prouvé }	Chloromycétine
11. 10 mois	♂	O 26 B6	Auréomycine
‡ 12. nouv.né	♂	O 26 B6	_____
13. 2 ans 1/2	♀	O III B4	_____
* 14. 5 mois	♂	O III B4	_____
‡ * 15. 2 mois	♀	O 55 B5	_____
16. 2 ans 1/3	♀	O 26 B6	_____
17. 19 jours	♀	O 55 B5	Strepto., Chloromycétine
* 18. 4 ans	♂	{ O III B4 } { O 55 B5 }	_____
19. 2 ans	♀	O 26 B6	_____
20. 15 mois	♂	O 26 B6	Terramycine

‡ Prématuré

* porteur

DISCUSSION

Les recherches modernes et les études épidémiologiques ont prouvé de manière incontestable que la cause de certaines gastroentérites infantiles réside en certaines souches pathogènes d'*Escherischia Coli*. Ces découvertes sont d'une évidence frappante et peuvent se résumer comme suit: (22, 59, 62)

1. Des souches pathogènes de *B. Coli* ne sont isolées qu'exceptionnellement en dehors de cas de gastroentérite infantile; c'est-à-dire qu'on ne les observe habituellement pas chez des enfants en bonne santé ni dans d'autres maladies.

2. Dans les fèces des malades, on ne trouve souvent pas d'autres germes qui soient capables de provoquer la maladie. Plus concluant encore est le fait que, pendant la phase aiguë on peut obtenir une culture pure de la souche d'*E. Coli* pathogène en question.

3. Pendant l'épidémie, le même microorganisme existe chez tous les enfants malades.

4. L'introduction d'un porteur provoquera généralement une épidémie dans une crèche.

5. Les mêmes épidémies et les mêmes symptômes sont produits par les mêmes microorganismes dans le monde entier.

6. Bien que cela ne soit pas toujours le cas, on peut découvrir chez les malades une action positive pour le sérodiagnostic envers ces microorganismes.

7. Les antibiotiques produisent la guérison.

8. Dans une expérience remarquable, NETER et SHUMWAY (72) administrèrent 100 millions de microorganismes viables D 433 (O III B4) à un enfant âgé de 2 mois avec des malformations congénitales. En 24 heures, il se produisit de la diarrhée et une chute de poids. Le jour suivant, les microorganismes furent trouvés en petit nombre dans la gorge et en grand nombre dans les fèces. Deux jours après, le O III fut trouvé en grand nombre dans le rhino-pharynx, la gorge et les fèces. Un traitement à la Terramycine (50 mgr/kg/24 heures) produisit une amélioration clinique et la disparition des microorganismes en 48 heures. L'ingestion d'un autre type d'*E. Coli* prélevé dans les fèces de cet enfant avant l'ingestion expérimentale du O III B4 (D 433) ne provoqua pas de diarrhée ni de chute de poids.

Dans des expériences semblables, mais chez des adultes, KIRBY et coll. (52), FERGUSON et JUNE (35) et BRAUN et HENKEL (11) furent capables de produire des symptômes gastrointestinaux inconstants.

Si nous analysons statistiquement les 20 cas trouvés dans le canton de Genève, nous trouvons que le Coli O 26 B6 est le microorganisme qui se présente le plus fréquemment dans 9 cas et probablement aussi dans 2 autres (cas 9 et 10). 4 cas furent trouvés présentant le O 55 B5 et 4 cas le O III B4. Dans 1 cas qui concernait un camionneur (cas 18), on isola deux souches, à savoir le O III B4 et le O 55 B5.

Ceci est en opposition avec beaucoup d'autres régions où le O III B4 est le microorganisme prédominant et le O 26 B6 le moins souvent rencontré.

Toutefois, nos cas sont pour la plupart des malades isolés et trop peu nombreux pour permettre des conclusions rigides. Ils suivent cependant l'observation générale que seuls les plus jeunes enfants sont atteints: la majorité des cas étant âgés de moins de 2 ans (11 cas = 55%) et un pourcentage significativement élevé au dessous de 1 an (7 cas = 35%); deux cas (10%) concernaient des prématurés.

La symptomatologie de ces cas variait beaucoup, la diarrhée étant un symptôme constant. Sur les 15 cas prouvés (3 porteurs, 2 cas improuvés), 8 enfants présentèrent des vomissements, dont 5 étaient infectés par le O 26 B6 (si on prend en considération les deux cas douteux, le nombre s'élève à 7); deux par le O III B4 et 1 cas par le O 55 B5.

4 cas sur 15 étaient fébriles (6 si les deux cas improuvés sont pris en considération). 3 cas sur les 4 fébriles étaient infectés par le O 26 B6 et un par le O III B4. (Ces chiffres ne donnent qu'une idée approximative, du fait de l'insuffisance des observations).

Cette analyse doit être considérée à la lumière du petit nombre de cas disponible et de leur nature isolée, habituellement non-épidémique, sur une période de plus de 2 ans.

Les cas 14 et 15 (63) méritent une discussion plus poussée, en tant qu'ils constituent une exception à l'observation que l'introduction d'un porteur dans une collectivité provoquera une épidémie (15). Dans ce cas, parmi 6 bébés examinés par coprocultures, dans le service d'une crèche, tous au-dessous de 6 mois (comprenant deux enfants prématurés), deux furent trouvés porteurs de souches d'E. Coli pathogènes: O III B4 et O 55 B5 respectivement. Ce dernier était un prématuré âgé de deux mois qui resta complètement asymptomatique, le pre-

mier un garçon de 5 mois qui, quoique fébrile, ne présenta aucun symptôme de gastroentérite. Les autres enfants du service de la crèche restèrent de même asymptomatiques, tendant à confirmer l'observation de FERGUSON et JUNE (35) que des enfants normaux résistent à l'infection, dans des conditions normales, quoique la résistance dans une crèche ne puisse être considérée comme représentant des conditions normales.

Il faut remarquer ici que 4 lampes à rayons Ultra-Violets continuellement allumées dans le service, peuvent avoir exercé une certaine influence prophylactique. Un examen fécal pratiqué 5 semaines plus tard ne révéla la présence d'aucune souche pathogène de *B. Coli* chez tous les enfants de cette crèche.

Si l'on considère l'épidémiologie de nos cas, la possibilité de transmission de la mère à l'enfant se produisit un nombre de fois significatif.

Dans le cas 3, on note que la mère et l'enfant ont de la diarrhée en même temps au début de la maladie. On ne procéda pas à un examen bactériologique de la mère. Dans le cas 4, nous trouvons de même que la mère souffrit d'entérocolite et de diarrhée. Une coproculture ne révéla la présence d'aucun *B. Coli* pathogène. Dans les cas 17 et 18, le frère âgé de 4 ans (cas 18) de l'enfant malade fut trouvé porteur de O III B4 et de O 55 B5. Des examens ultérieurs révélèrent que la mère était aussi porteuse de O III B4 et que le père avait une flore microbienne fortement déséquilibrée, mais sans *B. Coli* pathogène. La possibilité d'une infection des enfants par leur mère ou d'autres membres de leur entourage fut aussi observée par STEVENSON (94), qui trouva que parmi les mères d'enfants infectés par D 433 (O III B4), 10% furent trouvées porteuses de la même souche. En outre, il rapporta que parmi 19 autres adultes en contact avec les enfants malades (docteur, nurses, etc...) aucun n'était porteur. Naturellement nous devons présumer le fait que les enfants atteints dans ces cas, furent infectés par leurs contacts familiaux comme nous devons garder présente à l'esprit la possibilité que la mère (ou le frère aussi) purent être infectés par les enfants. Les cas 8, 9, 10 qui se produisirent ensemble dans une famille représentent un fait particulièrement intéressant. Nous sommes ici en présence du problème de la gastroentérite récurrente chez 3 membres d'une famille. Des examens (coprocultures) révélèrent que l'aîné des enfants était infecté par le *B. Coli* O 26 B6. Ses soeurs, tandis qu'elles présentent les mêmes symptômes à peu près en même temps, ne présentent qu'une flore intestinale anormale sans la présence de O 26 B6. Les parents également étaient négatifs, en ce qui concerne un *B. Coli* pathogène. Il est probable, quoique cela ne soit pas prouvé,

que tous les enfants souffraient d'une gastroentérite due au O 26 B6.

Nous sommes surtout intéressés par le fait que l'examen des selles du favori de la famille, un chien "cocker" révéla la présence de B. Coli O 26 B6. Le chien était porteur de cette même souche, sans avoir jamais manifesté aucun trouble digestif. Il faut envisager ici 3 possibilités:

- a. Le chien, un porteur, a infecté les enfants.
- b. Les enfants ont infecté le chien, chez qui le micro-organisme n'a pas provoqué de symptômes pathologiques.
- c. Un porteur inconnu a infecté les enfants et le chien.

Considérons maintenant les moyens possibles de transmission de gastroentérites infantiles attribuables à des souches pathogènes de E. Coli.

1. Infection par voie aérienne (57, 62),
2. Contamination d'objets environnants et de poussière, par des pluies de microorganismes dans l'air dues à des couvertures, des linges contaminés, pendant les manoeuvres des soins aux enfants (80, 83, 63).
3. Transport par insectes (mouches, cafards) (71).
4. Transmission par l'eau et le lait (71).
5. Porteurs humains (71, 105, 94).

A cette liste des moyens de transmission possibles, il faut ajouter, à considérer dans des études ultérieures, la possibilité de la transmission par des porteurs animaux, le chien en particulier. Comme cela n'est pas prouvé, c'est une addition intéressante et peut-être précieuse à l'arsenal de l'épidémiologie et de la médecine préventive.

CONCLUSION

1. Nous avons brièvement passé en revue la littérature concernant la gastroentérite infantile et fait une compilation des nombreux synonymes dont on a désigné les souches pathogènes de B. Coli, avant l'emploi de la classification de Kauffmann.

2. La symptomatologie et le traitement courant de la maladie ont été exposés.

3. On a présenté 20 cas jusqu'ici inédits de gastroentérite infantile dus à l'E. Coli O III B4, O 55 B5, O 26 B6, survenus dans le canton de Genève.

4. La possibilité d'une nouvelle voie de transmission de la maladie par l'intermédiaire d'un véhicule animal a été discutée.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAM, A.- Jb. Kinderheilk. 1927, 116, 8.
2. ALEXANDER, M.B., BENJAMIN, B., MASLEN, L.G.C., RODEN A.T.- J. Hyg. Camb. 1952, 1: 246 - cited by 3.
3. ANDERSON, T., CROCKATT, H., ROSS, C.A.C.- J. Path. & Bact. 1954, 68, 1.
4. BAHR, L., THOMSEN, A.- Zentralbl. f. Bakt., 1912, 66, 365.
5. BEAVAN, P.- Lancet 1944, 1, 567.
6. BELNAP, W.D., O'DONNELL, J.J.- J. Ped. Aug. 1955, 47, 2, 178.
7. BERGER, E., VEST, M.- Ann. Paed 1955: 184, 6, 352 (English summary).
8. BEEUWKES, H., GIJSERT, A.K.A.- Ten Seldam REJ, Hodenpul G Maadschr. Kindergeneesk 1949: 17, 195.
9. BIERING-SORENSEN, K., VON MAGNUS, H., TULINIUS, S.V.- Acta Paed. 1947, 34: 203.
10. BOKHARI, S.M.H., ORSKOV, F.- Acta Path. & Microb. Scand. 1952, 30: 87.
11. BRAUN, O.H., HENCKEL, H.- Zschr. Kinderheilk. 1952, 70: 273 (cited by 68).
12. BRAY, J.- J. Path. and Bact. 1945, 57: 239.
13. BRAY, J., BEAVAN, T.E.D., J. Path. & Bact. 1948, 60: 395.
14. BRISOUX, J.- Gaz. Med. France Av. 1954, 61: 8, 571.
15. BUTTIAUX, R., CHRISTIAENS, L., BRETON, A., LEFEBVRE, G.- Presse Médicale 1951, 59: 47, 1000.
16. BUTTIAUX, R., DEVAMBEZ, J., TACQUET, A.- Arch. Mal. App. Digest. Déc. 1951, 40: 12, 1343.
17. CARRE, I.J., ROGERS, K.B., SADDINGTON, S.M., SMALLWOOD, W.C.- Lancet 6 déc. 1952, 236: 6745 1106.
18. CASS, J.M.- Lancet 1941, 1: 346.
19. CATHIE, I.A.B., MAC FARLANE, J.C.W., BROWN, E.M.- Brit. Med. J. Oct. 1951, 4738, 1002.
20. CHARTER and TAYLOR.- J. of Path. and Bact. 1952, 64: 729.

21. CHRISTENSEN, E. & BIERING-SORENSEN, K.- Acta Path. & Microb. Scand. 1946, 23: 398-406.
22. CLEMENT, R., MARIE, J., LE MINOR, J., GERBEXAUX, S., SALET, J., TETUX, A., DE MENIBUS, CL.- Presse Médicale Janv. 1953, 61: 1, 1.
23. COOPER, M.L., WALTERS, E.W., KELLER, H.M.- Bact. Proceedings 1953, N.Y. Soc. Am. Bact. p. 101, cited by EWING.
24. CZIGLANY, F.- Arch. Kinderheilk. 1941, 122: 147 (cited by 34).
25. DE ASSIS, A.O.- Hospital 1948, 33: 505.
26. DUPONT, A.- Nordisk Med. Aug. 1951, 46: 1194.
27. DUPONT, A.- Acta Paed. Déc. 1951, 40 Suppl.: 83-95
28. DUPONT, A.- Acta Paed. 1951, 40 suppl. 83-95.
29. DUPONT, A., KEISER-NIELSEN, H.- Acta Paed. May 1952, 41: 3, 222.
30. ESCHERICH, Th.- Wien. Klin. Wschr. 1900, 13: 1183.
31. EWING, W.H., KAUFFMANN, F.- Public Health Reports 1950, 65: 1341.
32. EWING, W.H.- J. of Bact. 1953, 66: 333.
33. EWING, W.H., TANNER, K.E., TATUM, H.W.- Publ. Health Reports Feb. 1955, 70: 2, 107.
34. FERGUSON, W.W., JENNINGS, J.C., GOTTSHALL, R.Y.- Am. J. Hyg. May 51, 53: 3, 237.
35. FERGUSON, W.W., JUNE, R.C.- Am. J. Hyg. 1952, 55, 2: 155.
36. FERRU, M.- Concours Médical 16 Août 1952, 74, 33: 2779.
37. FORTIER, LEBEL, G., FRECHETTE, A.- Union med. Canada, Mai '53, 82, 5: 493.
38. GILES, C., SANGSTER, G.- J. Hyg. 1948, 46: 1.
39. GILES, C., SANGSTER, G. and SMITH.- J. Arch. Dis. Child. 1949, 24: 45.
40. GORDON, I., INGRAHM, H.S., KORNS, R.F.- J. Exp. Med. 1947, 86: 409.
41. GRABER, C.D., STUART, G.D.- J. Labor. Clin. Med. 1954, 44, 3: 416.
42. GRONROOS, H.A.- Acta Paed. Dec. 1951, 40: suppl. 83-96.
43. GROSS, D.B.M.- Medical Officer 1955, 43: 290.
44. GUINAND-DONIOL, J., Genève.- Personal Communication.

45. HOBBS, C.B., THOMAS, M.E.M., TAYLOR, J.- Lancet sept. 17, 1949, 257-530.
46. HOETZEL, A., MARTYN, G., APTER, L.- Brit. Med. J. 1949, 2: 454.
47. JAMESON, J.E., MANN, T.P., ROTHFIELD, N.J.- Lancet sept. 1954; 2: 459.
48. JUNE, R.C., FERGUSON, W.W., WOFEL, M.T.- Am. J. Hyg. 1953, 57:222.
49. KAPLAN, M., GRUMBACH, R., STRAUSS, P., NATAF, P., VALLA, A., PENTOT (Mme).- Arch. Franç. de Ped. 1955, 12: 8, 856.
50. KAUFFMANN, F.- J. of Immunol. 1947, 57: 71.
51. KAUFFMANN, F. et DUPONT, A.- Acta Path. & Microb. Scand. 1950, 27: 552.
52. KIRBY, A.C., HALL, E.C., COAKLEY, W.- Lancet 1950, 2: 201.
53. KNIPSCHILDT, H.E.- Acta Path. & Microb. Scand. 1946, 23: 179.
54. KREPLER and ZISCHKA.- Pediatrie 1952, 4: 465.
55. Lancet 5 dec. 1953, 265, 6797: 1163.
56. LAPLANE, R., DEBRAY, P., DUCHE, D.J.- Arch. Franç. de Pédiat. 1955, 13, 8: 861.
57. LAURELL, G., MAGNUSSON, J.H., FRISSEL, E., WERNER, B.- Acta Paed. 1951, 40: 302.
58. LUTZ & HOFFERER, Strasbourg Medical Sept. 1954, 5: 49. (cited by 68).
59. LE MINOR, S.- Nourrisson 1953, 41, 5: 209.
60. LE MINOR, S., LE MINOR, L., NICOLLE, P., BUTTIAUX, R.- Ann. Inst. Pasteur 1954, 86: 204-6.
61. MANGNUSSON, J.H., LAURELL, G., FRISSEL, E., WERNER, B.- Brit. Med. J. 17 June 1950: 1398.
62. MARIE, J., SALET, J., LE MINOR, L., BERKMAN, M., PAYET, G.- Sem. Hôp. Paris 22 Juin 1955, 31, 38 - 4, 219.
63. MARTIN DU PAN, R., Genève.- Personnel Communication.
64. MARTIN DU PAN, R.- Ann. Paed. 1945, 165: 205.
65. MARTIN DU PAN, R., NOVEL, E.- Praxis 22 oct. 1953, 43: 901.
66. MARIE, J., SALET, J., LE MINOR, L., ELIACHARE, PAYET, G.- 22 juin 1955, 31-38, 4: 208, Sem. Hôp. Paris.

67. MARQUEZY, R.A., LE MINOR, L., LEVEAU, J.- Nourrisson 1953, 41, 5: 193.
68. MARQUEZY, R.A., DEBRAY, P., LEVEAU, J., GRENIER et LEPAGE.- Arch. Franç. de Péd. 1955, 12, 8: 859.
69. MC LAREN, TODD, R., HALL, E.G.- Brit. Med. J., 20 June 1953, 4824: 1359.
70. MODICA, R.I., FERGUSON, W.W. et DUCEY, E.F.- J. Lab. Clin. Med. USA 1952, 39: 122.
71. MONNET, P., COURTIEUX, GEURIN, J. Mlle.- Pédiatrie 1955, 10, 2: 163.
72. NETER, E., SHUMWAY, C.N.- Proc. Soc. Exp. Biol. Nov. 1950, 75, 504.
73. NETER, E.- A. J. Dis. Child. May 1955, 89, 5: 564.
74. ORSKOV, F.- Acta Path. & Microbiol. Scand. 29, 1951: 373.
75. OWAGA et OWAGA.- Lancet 1953, 2: 1266.
76. PAYNE et COOK.- Brit. Med. J. 1950, 2: 192.
77. PIETTE, J., ST. MARTIN, M.- Union Med. Canada déc.'53, 82, 12:1373.
78. QUILLIGAN, JR., JJ.- Am. J. Dis. Child. June 1955, 89, 6: 696.
79. ROGERS, K.B., KOEGLER, S.J., GERRARD, J.- Brit. Med. J. 31 déc. 1949, 2: 1901.
80. ROGERS, K.B.- Proc. Royal Soc. Med. 1951, 44: 517.
81. ROGERS, K.B.- J. Hyg. 1951, 49: 140.
82. ROHMER, P., SACREZ, R., BEYER, P., MIZCK, R., BERNARDY, E.- Arch. Franç. de Pédiat. 1955, 12, 4: 419.
83. ROQUEZ, Z.B.- Gaz. med. France, juin 1954, 61, 12: 837.
84. ROSS, C.A., DAWES, E.A.- Lancet 1954, 1: 994.
85. SALLOU, Cl.- Gaz. med. France Av. 1954, 61, 7: 493.
86. SCHNEEGANS, E., LUTZ, A., ROHMER, A., HAARSCHER, a., LEVY, L.- Srch. Franç. de Péd. 1955, 12, 4: 424.
87. SHANKS, R.H., STUDZINSKI, L.P.- Brit. Med. J. 19 July 1954, 4776: 19.
88. SINGER, J.M., BARHAY, J., HOENIGSBERG.- Am. J. Dis. Child. May 1955, 89, 5: 531.

89. SMITH, J.J., GALLOWAY, W.H., SPEIRS, A.L.- J. Hyg. 1950, 48: 472.
 90. SMITH, J.- J. Hyg. 1949, 47: 221.
 91. SMITH, Th.- ORCUTT, M.L.- J. Exp. Med. 1925, 41: 89.
 92. SMITH, Th., BRYANT, G.J.- J. Exp. Med. 1927, 46: 133.
 93. SMITH, Th.- J. Exp. Med. 1927, 46: 141.
 94. STEVENSON, J.S.- Brit. Med. J. 22 July 1952, 4776: 123.
 95. STEVENSON, J.S.- Brit. Med. J. 22 July 1950, 2: 195.
 96. STOPPELMAN, M.R.H. and PLAATS, A.B.J.- Acta Paed. 1953, 42: 215.
 97. STULBERG, C.S., ZUELZER, W.W., NOLKE, H.C., THOMPSEN, A.L. Am. J. Dis. Child. Aug. 1955, 90, 2: 125.
 98. TAYLOR, J., POWELL, B., WRIGHT.- Brit. Med. J. 1949, 2: 117.
 99. TAYLOR, J.- Proc. Royal Soc. Med. 1951, 44: 516.
 100. TAYLOR and CHARTER.- J. Path. and Bact. Oct. '52, 64: 175.
 101. TODD, R.M., HALL, E.G.- Arch. Dis. Child. Aug. 1955, 30, 152: 345.
 102. VAHLNE, G.- Acta Path. & Microb. Scand. 1945, supp. 62, 14.
 103. VARELA, G., AGUIRRE, A., CARILLE, J.- Bol. med. hosp. Mex. 3: 3-7 1947.
 104. VINZENT, R., BAUDOUIN, A., BLONDET, P., SAVIGNY, G., GAUDOIN, J.- Arch. Franç. de Ped. 1954, 11, 5: 490.
 105. WHEELER, W.E., WAINEMAN, B.- Pediatrics Oct. 1954, 14, 4: 357.
 106. WILLIAMS, S.- Med. J. of Australia, 2: 137, aug. 1951.
 107. WINTER, S.T., LEVI, D., ECKHAUS, S., MUHSAM, H.V.- Acta Paed. 1954, 43: 459.
-

